

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/557
A61K 9/06

(45) 공고일자 1997년04월 14일
(11) 공고번호 97-005172

(21) 출원번호	특 1991-0005502	(65) 공개번호	특 1991-0018027
(22) 출원일자	1991년04월04일	(43) 공개일자	1991년11월30일
(30) 우선권주장	90895 1990년04월04일 일본(JP) 221646 1990년08월22일 일본(JP) 29310 1991년01월29일 일본(JP) 가부시끼가이샤 우에노세이야꾸오오요겐꾸쇼 우에노 류조 일본국 오오사까시 쥬오꾸 고오라이바시 2쵸메 4방 8고		
(73) 특허권자	일본국 오오사까시 쥬오꾸 고오라이바시 2쵸메 4방 8고		
(72) 발명자	우에노 류지		
(74) 대리인	조영원, 박해선		

심사관 : 신동인 (책자공보 제 4939호)

(54) 15-케토프로스타글란딘 화합물을 이용한 백내장의 치료

요약

내용없음.

명세서

[발명의 명칭]

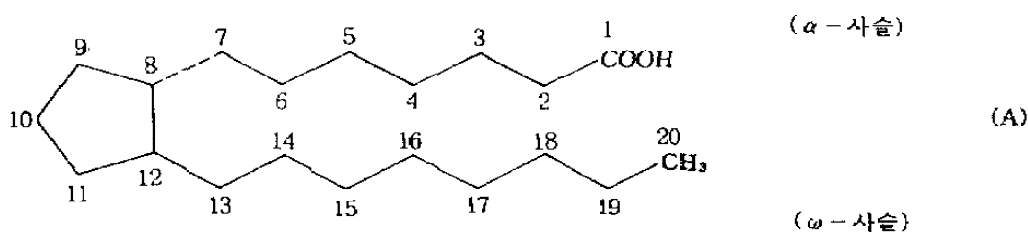
15-케토프로스타글란딘 화합물을 이용한 백내장의 치료

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 15-케토프로스타글란딘 화합물을 환자에게 투여하는 것으로 구성된 백내장의 치료법에 관한 것이다.

프로스타글란딘(이하, 프로스타글란딘을 PGs로 약칭)은 인간 및 대부분의 다른 포유동물의 조직 또는 기관에 함유되어 있고, 넓은 범위의 생리학적 활성을 나타내는 유기 카르복실 산 부류의 일종이다. 천연 PGs는 공통적인 구조적 특징으로서 프로스타는 산 골격을 갖는다 :

화학식 1



일부의 합성 동족체는 다소 수정된 골격을 갖는다. 1차 PGs는 5-원고리 부분의 구조적 특징을 기준으로 하여 PGAs, PGBs, PGCs, PGDs, PGEs, PGFs, PGGs, PGHs 및 GJs로 분류되며, 또한 사슬 부분내의 불포화 결합 및 산화의 존재 또는 부재를 기준으로 하여 다음과 같이 분류된다 :

아래 부호 1 -----13, 14-불포화-15-OH

아래 부호 2 -----5, 6-및 13, 14-디불포화-15-OH

아래 부호 3 -----5, 6-13, 14-및 17, 18-디불포화-15-OH

또한, PGFs는 위치 9에서 히드록시기의 배열에 따라 α (히드록시기가 α -배열로 존재) 및 β (히드록시기가 β -배열로 존재)로 세분된다.

천연 PGE₁, PGE₂ 및 PGE₃은 혈관확장, 혈압저하, 위액감소, 장관-과운동, 자궁축소, 이노제, 기관지 확장 및 항-게양 활성을 갖고 있음이 공지되어 있다. 또한, PGF_{1 α} , PGF_{2 α} 및 PGF_{3 α} 는 혈압상승, 혈관

축소, 장관-과운동, 자궁축소, 황체-퇴행 및 기관지 축소 활성을 갖고 있음이 공지되어 있다.

또한, 일부 15-케토(다시 말해서, 15위치에 히드록시기 대신 옥소기를 가짐) 프로스타글란딘 및 13,14-디히드로-15-케토-프로스타글란딘은 1차 PGs이 대사중에 효소 작용에 의해 자연적으로 생성되는 물질로서 공지되어 있다(Acta physiologica Scandinavica, 66, 509, 1966). 상기 문헌에는 15-케토-프로스타글란딘 $F_{2\alpha}$ 은 피임 활성을 가짐이 또한 기술되어 있다.

유럽특허 출원 제0,310,305호에는 15-케토-PGs가 설사약으로 사용될 수 있음이 기술되어 있다. 그러나 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 백내장의 치료에서 유용한 활성을 가짐은 보고된 바 없다.

15-케토프로스타글란딘 화합물의 생물학적 특성에 대한 광범위한 연구의 결과로서, 본 발명자는 상기 화합물이 백내장의 치료를 위한 약제로서 유용함을 알아 내었다.

첫번째 측면에서, 본 발명은 백내장의 치료를 위한 유효량의 15-케토프로스타글란딘 화합물을 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써 구성된 백내장의 치료법을 제공한다.

두번째 측면에서, 본 발명은 백내장의 치료용 약제를 제조하기 위한 15-케토프로스타글란딘 화합물의 용도를 제공한다.

세번째 측면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 염, 희석제 또는 부형제와 결합된 15-케토프로스타글란딘 화합물을 포함하는 백내장의 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

백내장은 눈의 수정체의 혼탁을 특징으로 하는 질병이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 백내장은 수정체에서 산란광의 강도증가, 수정체의 착색, 수정체 핵의 경화로서 관찰될 수 있는 초기 백내장을 포함한다. 본 발명에 따르면, 15-케토-PG 화합물은 백내장의 원인이 무엇이든 간에 모든 백내장, 특히 백내장의 징후를 예방, 다시 말해서 방지 또는 억제하기 위해 사용될 수 있다. 백내장의 예로는 노인성 백내장, 외상성 백내장, 영양성 백내장, 당뇨성 백내장, 중독성 백내장, 방사성 백내장 등이 포함된다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 치료는, 질병의 예방, 질병의 치료, 질병의 완화 및 질병의 발전을 저지 또는 완화시킴을 포함하는, 포유류에서의 질병을 억제하기 위한 임의의 수단을 언급한다.

용어 15-케토프로스타글란딘 화합물은 15-케토-PG 화합물로서 언급되며, 위치 13 및 14 사이의 이중 결합의 존재 또는 부재와는 관계없이, 프로스타는 산 핵의 15 위치에 히드록시기 대신에 옥소기를 갖는 임의의 프로스타글란딘 유도체를 포함한다.

명명법

본 명세서에서 15-케토-PG 화합물의 명명법은 상기 일반식(A)에 나타난 프로스타는 산의 넘버링 체계를 사용한다.

일반식(A)가 20개 탄소원자를 갖는 기본골격을 나타내는 반면, 본 발명에서 사용된 15-케토-PG 화합물은 동일한 수의 탄소 원자를 갖는 것으로 제한되지는 않는다. 일반식(A)의 탄소 원자는 번호 1로 매겨진 카드복실 탄소 원자에 근접한 α -탄소 원자로부터 시작하여 α -사슬상에 2~7로 번호를 매기고 α -사슬이 부착된 탄소 원자로부터 시작하여 상기 고리상에 8~12로 번호를 매고, 고리에 근접한 탄소 원자로부터 시작하여 ω -사슬상에 13~20으로 번호를 매긴다. 탄소 원자의 수가 α -사슬에서 감소되는 경우에 위치 2로부터 시작하기 위하여 번호를 삭제하고, 탄소 원자의 수가 α -사슬에서 증가되는 경우에 화합물을 카르복시기(C-1) 대신에 위치 1에서 각각의 치환체를 갖는 치환된 유도체로서 명명된다. 유사하게, 탄소 원자의 수가 ω -사슬에서 감소되는 경우에, 위치 20으로부터 시작하기 위하여 번호를 삭제하고, 탄소 원자의 수가 ω -사슬에서 증가되는 경우에, 화합물은 위치 20에 각각의 치환체를 갖는 치환된 유도체로서 명명된다. 화합물의 입체화학은 특별히 다른 언급이 없는 한 상기 일반식(A)의 것과 동일하다. 따라서 ω -사슬에 10개 탄소 원자를 갖는 15-케토-PG 화합물은 15-케토-20-에틸-PGs로 명명된다.

상기 일반식은 가장 전형적인 특정한 배열을 표현하며, 본 명세서에서 임의의 구체적인 언급이 없는 한 이러한 배열을 갖는 화합물을 표현하는 것이다.

일반적으로 PGDs, PGEs 및 PGFs는 위치 9 및/또는 11에 있는 탄소 원자상에 히드록시기를 가지지만 본 발명에서의 용어 15-케토-PG 화합물은 위치 9 및/또는 11에서 히드록시기 이외의 다른 기를 갖는 PGs를 포함한다. 이러한 PGs는 9-데히드록시-9-치환된-PG 화합물 또는 11-데히드록시-11-치환된-PG 화합물로서 언급된다.

상기 언급한 바와 같이, 15-케토-PG 화합물의 명명법은 프로스타는 산을 기준으로 한다. 그러나, 상기 화합물은 또한 IUPAC 명명 체계에 따라 명명될 수도 있다. 예를들면, 13,14-디히드로-15-케토-16R-S-플루오로-PGE₂는 (Z)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-히드록시-2-[(4R, S)-플루오로-3-옥소-1-옥틸]-5-옥소시클로펜틸]-헵트-5-에논 산이다. 13,14-디히드로-15-케토-20-에틸-11-데히드록시-11R-메틸-PGE₂ 메틸-7-[(2R, 2S, 3S)-3-메틸-2-{옥소-1-데실}-5-옥소시클로펜틸]-헵트-5-에논산이다.

13,14-디히드로-6,15-디케토-19-메틸-PGE₂ 에틸 에스테르는 에틸 7-[(1R, 2S,

13,14-디히드로-15-케토-20-에틸-PGE₂ 이소프로필 에스테르는 이소프로필(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-디히드록시-2-(3-옥소-1-데실)-헵트-5-에노에이트이다.

13,14-디히드로-15-케토-20-메틸-PGE₂ 메틸 에스테르는 메틸(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-디히드록시-2-(3-옥소-1-노닐)-스클로펜틸]-헵트-5-에노에이트이다.

바람직한 화합물

본 발명에서 사용된 15-케토-PG 화합물은, 이들이 히드록시기 대신 15 위치에 옥소기를 갖는 이상, 임의의 PG 유도체인 수도 있으며, 위치 13 및 14 사이에 이중결합(15-케토-PG 아래부호 1 화합물), 위치 13 및 14 뿐만 아니라 위치 5 및 6 사이에 두 개의 이중결합(15-케토-PG 아래부호 2 화합물), 또는 위치 13 및 14 사이, 위치 5 및 6 뿐만 아니라 위치 17 및 18 사이에 세 개의 이중결합(15-케토-PG 아래부호 3 화합물)을 가질 수도 있으며, 위치 13 및 14 사이에 한 개의 이중결합(13,14-디히드로-15-케토-PG 화합물)을 가질 수도 있다.

본 발명에서 사용되는 화합물의 전형적인 예는 15-케토-PGA, 15-케토-PGD, 15-케토-PGE, 15-케토-PGF, 13,14-디히드로-15-케토-PGA, 13,14-디히드로-15-케토-PGD, 14,14-디히드로-15-케토-PGE, 13,14-디히드로-15-케토-PGF이며, 여기에서 PG는 상기 정의된 것 뿐만 아니라 그의 치환 생성물 또는 유도체이다.

치환 생성물 또는 유도체의 예로는 α -사슬에 있는 카르복시기에서의 에스테르, 약제학적 또는 생리학적으로 허용가능한 염, 위치 2 및 3 사이 또는 위치 5 및 6 사이에 각각 이중결합 또는 삼중결합을 갖는 불포화 유도체, 3, 5, 6, 16, 17, 19 및/또는 20 위치에 있는 탄소원자 상에 치환체를 갖는 치환된 유도체, 및 상기 PGs의 위치 9 및/또는 11에 히드록시기 대신 저급 알킬 히드록시(저급) 알킬기를 갖는 화합물이 포함된다.

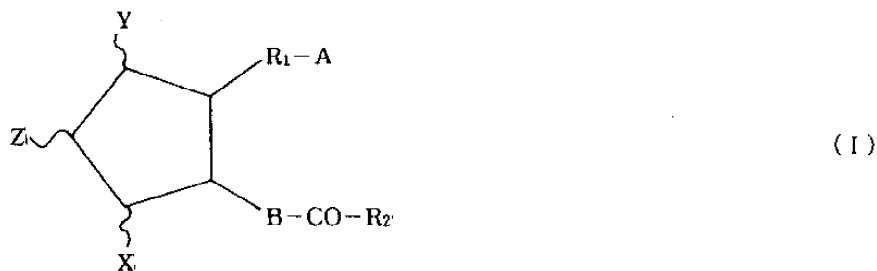
바람직한 화합물에 존재하는 치환체의 예는 다음과 같다 : 위치 3, 17 및/또는 19에 있는 탄소 원자 상의 치환체는 저급 알킬, 예를들어 $C_1 \sim 4$ 알킬, 특히 메틸 및 에틸이다. 위치 16에 있는 탄소 원자 상의 치환체는 저급 알킬(예를들어, 메틸, 에틸 등), 히드록시 및 할로겐 원자(예를들어, 염소, 불소), 아릴옥시(예를들어, 트리플루오로메틸페녹시 등)를 포함한다. 위치 17에 있는 탄소 원자 상의 치환체는 할로겐 원자, 예를 들어 염소, 불소 등을 포함한다. 위치 20에 있는 탄소 원자 상의 치환체는 포화 및 불포화 저급 알킬(예를들어 $C_1 \sim 4$ 알킬), 저급 알콕시(예를들어 $C_1 \sim 4$ 알킬시) 및 저급 알콕시(저급) 알킬(예를들어 $C_1 \sim 4$ 알콕시- $C_1 \sim 4$ 알킬)을 포함한다. 위치 5에 있는 탄소 원자 상의 치환체는 할로겐 원자, 예를들어 염소, 불소 등을 포함한다. 위치 6에 있는 탄소 원자 상의 치환체는 옥소기 형성 카르보닐을 포함한다. 위치 9 및/또는 11에 있는 탄소 원자 상에 히드록시, 저급 알킬 또는 저급(히드록시) 알킬 치환체를 갖는 PGs의 입체 화학은 α , β 또는 이들의 혼합물 일 수도 있다.

상기 유도체는 1차 PGs보다 저 짧은 ω -사슬의 말단에 알콕시, 페녹시 또는 페닐기를 가질 수도 있다.

특히 바람직한 화합물은 위치 16에 저급 알킬(예를들어, 메틸, 에틸 등), 할로겐 원자(예를들어, 클로로, 플루오로 등)를 갖는 화합물, 위치 17에 할로겐 원자(예를들어, 콜로로, 플루오로 등)를 갖는 화합물, 위치 19에 저급 알킬(예를들어, 메틸, 에틸 등)을 갖는 화합물, 위치 5에 할로겐 원자(예를들어, 염소, 불소 등)를 갖는 화합물, 위치 6에 옥소기를 갖는 화합물, 위치 20에 저급 알킬, 예를들어, 메틸, 에틸 등을 갖는 화합물, 위치 16에서 알킬 사슬의 나머지 대신에 할로겐 또는 할로알킬로 임의로 치환된 페닐 또는 페녹시를 갖는 화합물이다.

본 발명에서 사용되는 바람직한 화합물의 군은 하기 일반식을 갖는다.

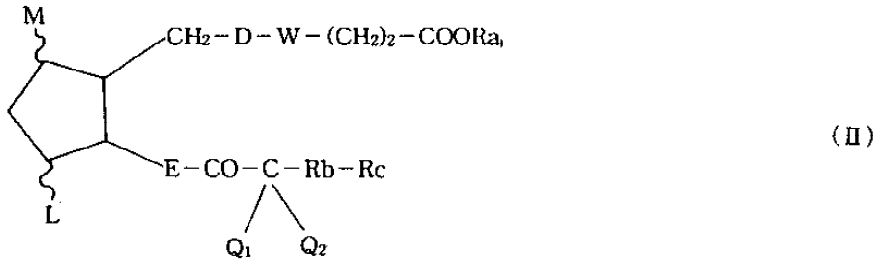
화학식 2



[식중, X 및 Y는 수소, 히드록시, 할로, 저급, 알킬, 히드록시(저급) 알킬, 또는 옥소이고, 단 X 및 Y중의 적어도 하나는 수소 이외의 기이며, 5-원 고리는 한 개 이상의 이중결합을 가질 수도 있고, Z는 할로겐 또는 할로이고, A는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, COOH는 또는 그의 작용성 유도체이고, B는 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 이며, R_1 은 2가의 포화 또는 불포화된 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고 이는 할로, 옥소 또는 아릴로 치환되거나 비치환되며, R_2 는 포화 또는 불포화된 저급 또는 중급의 지방족 탄화수소잔기이고, 이는 할로, 히드록시, 옥소, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급) 알킬, 아릴 또는 아릴옥시로 치환되거나 비치환된다.]

상기 일반식의 화합물 중에서, 하기 일반식으로 표시된 화합물 R_1 이 할로겐 원자인 경우 약제학적으로 허용 가능한 염은 신규 화합물이며 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

화학식 3



[식중, L 및 M은 수소 원자, 히드록시, 저급 알킬, 히드록시 (저급) 알킬, 또는 옥소이고, 단 L 및 M 중 적어도 하나는 수소 원자가 아니며, 5-원 고리는 한 개 또는 두 개의 이중 결합을 가질 수도 있고, Q₁ 및 Q₂는 수소 원자, 할로겐 원자 또는 저급 알킬이고, D는 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C- 또는 -CO-CH₂-이고, E는 -CH₂-CH₂- 또는 -CH=CH-이고, W는 -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂ 또는 CH₂-CH=CH-이고, R_a는 수소 원자, 저급 알킬, 시클로 (저급) 알킬, 단일 고리 아릴, 단일 고리 아릴 (저급) 알킬 또는 단일 고리 아로일 (저급) 알키이고, R_b는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이며, R_c는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 저급 알킬, 저급 알킬로 치환되거나 비치환된 저급 시클로알킬, 할로겐 또는 할로 (저급) 알킬로 치환되거나 비치환된 단일 고리 알킬, 또는 할로겐 또는 할로(저급) 알킬로 치환되거나 비치환된 단일 고리 아릴옥시이다.]

본 발명의 화합물은 PGs의 일부의 작용(예들들어, 백내장의 치료작용)만을 갖고 나머지 작용은 부족한 특정한 측면을 갖기 때문에, 선택적 PGs-유사체로서 유용하다.

상기 일반식에서 R₁ 및 R₂의 정의에 있어서의 용어 불포화는 주사슬 및/또는 부사슬의 탄소 원자 사이에 독립적으로, 별도로 또는 차례차례로 존재하는 적어도 한개, 임의의 한개 이상의 이중 결합 및/또는 삼중결합을 포함하는 것으로 이해된다. 통상의 명명법에 따르면, 두개의 연속적 위치 사이의 불포화 결합은 상기 두개 위치 중의 낮은 번호를 표시함으로써 나타내고, 두개의 말단 위치 사이의 불포화 결합은 위치의 둘 다를 표시함으로써 나타낸다. 바람직한 불포화 결합은 위치 2에서의 이중 결합 및 위치 5에서의 이중 또는 삼중 결합이다.

D에서의 기 -CH=CH-는 시스 배열을 갖고 E에서의 기 -CH=CH-는 트랜스 배열을 갖는 것이 바람직하다.

용어 저급 또는 중급 지방족 탄화 수소 잔기는 R1에 있어서는 탄소수 1~14(부사슬에 대해서는 탄소수 1~30이 바람직함), 바람직하게는 탄소수 2~8이고, R2에 있어서는 탄소수 3~10의 직쇄 또는 측쇄 히드로 카르빌기를 언급한다.

용어 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 나타낸다.

명세서 전체에 걸쳐 용어 저급은 특별한 언급이 없는 한 탄소수 1~6의 기를 포함하는 것으로 생각한다.

히드록시 (저급) 알킬, 단일 고리 아릴 (저급) 알킬, 단일 고리 아로일 (저급) 알킬 또는 할로 (저급) 알킬중의 기 또는 부분으로서 용어 저급 알킬은 탄소수 1~6의 포화된 직쇄 또는 측쇄 탄소수소 라디칼, 예를들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.

용어 저급알킬렌은 상기 정의된 저급 알킬기로부터 수소 원자를 제거함으로써 수득 가능한 기를 언급하며, 예를들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌(트리메틸렌), 테트라메틸렌, 2-메틸테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 등을 포함한다.

용어 저급 알콕시는 저급-알킬-O-기를 언급하며, 여기에서 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.

용어 할로 (저급) 알킬은 적어도 하나, 바람직하게는 상기 정의된 1~3개의 할로겐 원자로 치환된 상기 정의된 것과 같은 저급 알킬기를 언급하며, 예를들면 클로로메틸, 브로모메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1, 2-디클로로메틸, 1,2,2-트리클로로메틸, 클로로프로필, 클로로부틸, 클로로펜틸, 클로로헥실 등을 포함한다.

용어 히드록시 (저급) 알킬은 적어도 한개의 히드록시 기로 치환되는 상기 정의된 저급 알킬, 예를들어 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸 및 1-메틸-히드록시에틸을 언급한다.

용어 저급 알카노일옥시는 일반식 : RCO-O-의 기를 언급하며, 상기 식에서 RCO-는 상기 정의된 저급 알킬기, 예를들어 아세트일의 산화에 의해 형성된 아실 기이다.

용어 시클로 (저급) 알킬은 상기 정의된 저급 알킬기의 고리화에 의해 형성된 시클릭 기를 언급한다.

용어 아릴은 비치환되거나 치환된 방향족 카르보고리 또는 헤테로고리(바람직하게는 단일 고리)기, 예를들어 페닐, 톨릴, 크실릴 및 티에닐을 포함한다. 치환체의 예는 할로 및 할로 (저급) 알킬이며, 여기에서 할로 및 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.

용어 아릴옥시는 일반식 : Ar-O-의 기를 언급하며, 상기 식중 Ar은 상기 정의한 바와 같은 아릴이다.

용어 단일 고리 아릴은 비치환되거나 저급 알킬 치환체로 페닐, 예를들어 페닐, 톨릴, 크실릴, 쿠메닐 등을 언급한다.

용어 단일 고리 아릴옥시는 상기 정의된 단일 고리 아릴 및 함께 결합된 2 가 산소-O로 구성된 기를 언급하며, 예를들어 페녹시 톨릴옥시, 크실릴옥시, 쿠메닐옥시 등을 포함한다.

용어 단일 고리 아릴 (저급) 알킬은 서로 결합된 상기 정의된 바와 같은 단일 고리 아릴 및 저급 알킬로 구성된 기를 언급하며, 예를들어 벤질, 펜에틸, 톨릴메틸 등을 포함한다.

용어 단일 고리 아로일 (저급) 알킬은 비치환되거나 저급 알킬 치환체로 치환된 벤조일과 같은 단일 고리 아로일 및 이와 함께 결합된 상기 정의된 저급 알킬로 구성된 기를 언급하며, 펜아실(벤조일 메틸), 톨루오일, 메틸, 크실로일 메틸 등을 포함한다.

A로서 카르복시의 용어 작용성 유도체는 염(바람직하게는 약제학적으로 허용가능한 염), 에스테르 및 아마이드를 포함한다.

적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은 종래의 비-독성 염을 포함하며, 무기 염기와 염, 예를들어 알칼리 금속 염(예를들어, 나트륨 염, 칼륨 염 등) 및 알칼리 토금속 염(예를들어, 칼슘 염, 마그네슘 염 등) 암모늄 염, 유기 염기와 염, 예를들어 아민 염(예를들어 메틸아민 염, 디메틸아민 염, 시클로헥실아민 염, 벤질아민 염, 피페리딘 염, 에틸렌디아민 염, 에탄올아민 염, 이에탄올 아민 염, 트리엔탄올아민 염, 트리스(히드록시메틸아미노) 에탄 염, 모노메틸-모노에탄올아민 염, 프로카인 염, 카페인 염 등), 염기성 아미노산 염(예를들어, 아르기닌 염, 리신 염 등), 테트라알킬 암모늄 염 등일 수 있다. 상기 염들은 통상의 방법에 의해 예를들면 상응하는 산 및 염기로부터 또는 염의 상호 변환에 의해 제조될 수 있다.

에스테르의 예로는 지방족 에스테르, 예를들어 저급 알킬 에스테르(예, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 1-시클로프로필 에스테르 등), 저급 알케닐 에스테르(예, 비닐 에스테르, 알릴 에스테르 등), 저급 알키닐 에스테르(예, 에틸닐 에스테르, 포로필 에스테르 등), 히드록시 (저급) 알킬 에스테르(예, 히드록시메틸 에스테르), 저급 알콕시 (저급)-알킬 에스테르(예, 메톡시메틸 에스테르, 1-메톡시에틸 에스테르 등), 및 방향족 에스테르, 예를들어, 임의로 치환된 아릴 에스테르(예, 페닐 에스테르, 토실 에스테르, t-부틸 페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3,4-디-메톡시페닐 에스테르, 벤즈아미도페닐 에스테르 등), 아릴 (저급) 알킬 에스테르(예, 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르, 벤즈히드릴 에스테르 등)가 있다. 아마이드의 예로는 모노-또는 디-저급 알킬 아마이드(예, 메틸아מיד, 에틸 아마이드, 디메틸아מיד 등), 아릴아מיד(예, 아닐리드, 톨루이디드), 및 저급 알킬-또는 아릴-술포닐 아마이드(예, 메틸술포닐 아마이드, 에틸 술포닐 아마이드, 톨릴술포닐 아마이드 등)가 있다.

A의 바람직한 예로는 -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -COOCH(CH₃)₂ 및 CONHSO₂CH₃ 가 있다.

상기 일반식(1)에서 고리 및 α - 및/또는 ω -사슬의 배열은 1차 PGs에서의 배열과 동일하거나 상이할 수도 있다. 그러나, 본 발명은 또한 1차 배열을 갖는 화합물 및 비 1차 배열을 갖는 화합물의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 전형적인 화합물의 예로 15-케토-PGs, 13,14-디히드로-케토-PGs 및 그들의 6-옥소-유도체, Δ^2 -유도체, 3R, S-메틸-유도체, 5R, S-유도체, 5,5-디플루오로-유도체, 16R, S-메틸-유도체, 16,16-디메틸-유도체, 16R, S-플루오로-유도체, 16,16-디플루오로-유도체, 17S-메틸-유도체, 17R, S-플루오로-유도체, 17,17-디플루오로-유도체, 19-메틸-유도체, 20-메틸-유도체, 20-에틸-유도체, 19-데스메틸-유도체, 2-데카르복시-2-카르복시알킬-유도체 및 16-데스부틸-16-페녹시 유도체가 있다.

본 발명의 15-케토-PG 화합물이 위치 13 및 14 사이에 포화 결합을 갖는 경우에, 이 화합물은 위치 11에 있는 히드록시 기 및 위치 15에 있는 케톤 사이에 헤미 아세탈을 형성함으로써 케토-헴:아세탈 평형상태로 존재할 수도 있다.

타우토머 이성체 둘다의 비율은 분자의 나머지의 구조 또는 존재 하는 임의의 치환체의 종류에 따라 변화하며, 때때로 한가지 이성체가 다른 한가지에 비유 우세하게 존재할 수도 있다. 그러나, 본 발명에서는, 본 발명에 사용되는 화합물이 이성체를 둘 다 포함하는 것으로 이해해야 한다. 또한, 본 발명에서 사용되는 화합물이 이성체의 존재 또는 부재에 관계없이 케토-형을 기준으로 한 구조 또는 이름으로 표현될 수도 있는 반면, 이러한 구조 또는 이름이 화합물 중의 헤미 아세탈 유형을 제거하려는 것이 아님을 주목해야 한다.

본 발명에서, 임의의 각각의 타우토머 이성체, 이들의 혼합물, 또는 광학 이성체, 이들의 혼합물, 라세믹 혼합물, 및 입체 이성체와 같은 기타의 이성체를 동일한 목적으로 사용할 수 있다.

본 발명에서 사용되는 화합물의 일부는 일본국 특허 공개 공보 제A-52753/1989 호, A-104040 1989 호, A-151519/1989 호에 기재된 방법에 의해 제조될 수도 있다.

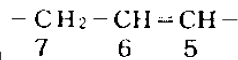
대안적으로, 이 화합물은 본 명세서에 기술된 방법 또는 공지된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수도 있다.

15-케토 화합물의 실제적 제조는 다음 단계를 포함한다 : 합성 도식 I~III을 언급하자면, 통상적으로 시판되는 (-)-코리 락톤 (1)의 콜린 산화에 의해 제조된 알데히드 (2)와 디메틸 (2-옥소헵틸) 포스페이트 음이온과의 반응에 의해 α , β -불포화 케톤 (3)을 수득하고, α , β -불포화 케톤(3)을 상응하는 불포화 케톤 (4)로 환원시키고, 케톤 (4)의 카르보닐 기를 디올로 보호하여 사용하는 케탈

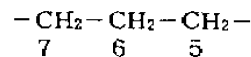
(5)을 수득하고, p-페닐벤조일기를 탈보호하여 상응하는 알코올을 수득한 다음, 새롭게 유도된 히드록시기를 디히드로피라닐로 보호하여 상응하는 테트라히드로피라닐 에테르 (7)을 수득한다. 상기 방법에 따라서, ω -사슬이 13,14-디히드로-15-케토-알킬기인 PGEs의 전구체가 제조된다.

상기 테트라히드로피라닐 에테르 (7)를 사용하여, 위치 5, 6 및 7에서 탄소원자로 구성된 기가 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$

5 6 7 인 6-케토-PGEs(15)을 다음 단계로 제조할 수도 있다: 테트라히드로피라닐 에테르(7)을 예를들어 디이소부틸 알루미늄 히드라이드로 환원시켜 상응하는 락톤 (8)을 수득하고, (4-카르복시부틸) 트리페닐 포스포늄 브로마이드로부터 생성된 일리드와 락톤 (8)을 반응시킨 다음 에스테르화 (10)하고 5, 6-이중 결합 및 위치 9의 히드록실기 사이를 NBS 또는 요오드로 고리화하여 할로겐화 화합물 (11)을 수득하고, 화합물 (11)을 예를들어 DBU로 할로겐화 수소 이탈 반응시켜 6-케토 화합물 (13)을 수득한 다음 존수(Jones) 산화하고 보호기를 제거한다.

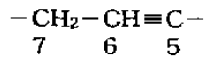


또한, 위치 5, 6 및 7에서 탄소 원자로 구성된 기가 7 6 5 인 PGE₂s (19)는 다음 단계로 제조될 수도 있다; 합성 도식 11에 나타난 바와 같이, 상기 테트라히드로피라닐 에테르 (7)을 환원시켜 락톤 (8)을 수득하고, 얻어진 락톤 (8)을 (4-카르복시부틸-) 트리페닐 포스포늄 브로마이드로부터 유도된 일리드와 반응시켜 카르복실산 (16)을 수득한 다음 에스테르화하여 에스테르 (17)을 수득하고, 에스테르 (17)을 존스 산화하여 화합물 (18)을 수득한 다음 보호기를 제거한다.



출발물질로서 상기 테트라히드로피라닐 에테르 (7)을 사용하여, 7 6 5 를 갖는 화합물 을 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 를 갖는 PGE₂의 제 7 6 5

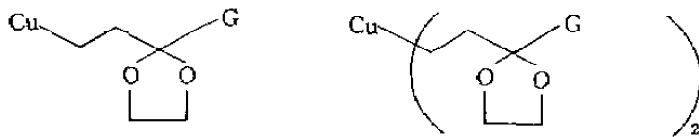
조에서와 동일한 방법을 사용하고, 얻어진 화합물 (18)을 촉매적 환원시켜 위치 5 및 6 사이의 이중 결합을 환원한 다음 보호기를 제거함으로써 제조도리 수도 있다.



7 6 5 를 갖는 5,6-데히드로-PGE₂s의 합성은 하기 일반식의 모 7 6 5

노알킬 구리 착물 또는 디알킬구리 착물의 1, 4-첨가 반응에 의해 형성된 구리 에놀레이트를 알콕시 카르보닐-1-요오도-2-핵신 또는 그의 유도체를 사용하여 4R-5-부틸디메틸실릴옥시-2-시클로펜텐-1-온으로 포획함으로써 수행될 수도 있다 :

화학식 4



[식중, G는 알킬이다.]

11- β -계 PGEs는 합성 도식 111에 따라 제조될 수 있다.

위치 11에서 히드록시 대신에 메틸기를 갖는 PGE 유도체는 9-히드록시-11-토실레이트를 존스 산화시켜 수득된 PGA-계 화합물과 디메틸 구리 착물을 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 이것은 불포화 케톤 (3)의 환원에 의해 생성된 포화 케톤 (4)의 카르보닐을 보호하고, p-페닐벤조일을 제거하고, 생성된 알코올을 토실화하고 DBU로 처리하여 락톤을 형성하고, α -사슬을 비티히 반응에 의해 도입하고, 위치 9에 있는 알코올을 산화하여 PGA-계 화합물을 수득하고, 메틸기를 위치 11로 도입하기 위해 생성물을 디메틸 구리 착물과 반응시켜 11-메틸-PGE-계 화합물을 수득하고, 이것을 예를들어 붕수소화 나트륨으로 환원하여 11-메틸-PGE-계 화합물을 수득한다. 11-히드록시메틸-PGE-계 화합물은 PGA-계 화합물의 메탄올을 벤조페논-증감된 광첨가함으로써 수득되며, 이를 예를들어 붕수소화 나트륨으로 환원하여 11-히드록시메틸-PGF-계 화합물을 수득한다. 16-모노-또는 16, 16-디-할로 계 PGEs는 합성 도식 IV에 따라 제조될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 화합물에 대한 합성 경로는 상기 기재된 것에 한정되지 않으며, 상이한 보호, 환원 및/또는 산화 방법을 사용할 수도 있다.

또한, 일반식 11의 신규 화합물은 하기 합성 도식 V~VIII 에 나타난 방법에 의해 제조될 수 있으며, 여기에서 P₁, P₂, P₃, P₄, P₅, P₆, 및 P₇ 은 각각 보호기이고, Q₁, Q₂, Q₆ 및 Q₆ 는 상이한 바와 같다.

합성 도식 V를 언급하자면, 화합물 (41)(예를들어, Q₁ 및 Q₂, 가 수소인 화합물은 JP-A-52753/1989의 제37면에 기재된 합성 도식 1의 화합물 (8)이다)을 (6-카르복시핵심) 트리페닐포스포늄 브로마이드로부터 생성된 일리드와 반응시켜 화합물 (42)을 형성하고, 이를 에스테르화하여 화합물 (43)을 수득하고, 이의 보호기를 제거하여 화합물 (44)을 수득할 수 있다. 또한, 합성 도식 VI를 언급하자면, 상기 화합물 (43)을 존스산화에 의해 산화하여 화합물 (45)을 수득하고, 이를 보호기를 제거함으로써 화합물 (46)을 수득할 수 있다. W가 $-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 인 화합물은 화합물(41)을 각

각 (6-카르복시-2-헥세닐) 트리페닐포스포늄 브로마이드 또는 (6-카르복시-3-헥세닐) 트리페닐포스포늄 브로마이드로부터 생성된 일리드와 반응시키고 형성된 화합물을 상기와 유사한 방식으로 처리함으로써 제조될 수 있다.

또 다른 예에서, 합성 도식 VII을 언급하자면, 통상적으로 시판되는 화합물 (47)을 탈보호시킴으로써 수득된 화합물 (48)을 스웨른(Swern) 산화에 의해 산화하여 알데히드 (49)을 수득하고, 이를 2-옥소헵틸 포스포네이트(예를들어 3, 3-디할로겐화 유도체)와 반응시켜 화합물 (50)을 수득한다. 이것을 촉매적 환원시켜 화합물 (51)을 수득하고, 이것의 케톤 부분을 붕수소화 나트륨으로 환원시켜 화합물 (52)을 형성한다. 이것을 디이소부틸알루미늄 히드라이드로 더욱 환원시켜 락톤 (53)을 수득한다. 카르복시헥실 포스포늄 브로마이드와 함께 반응시키면 화합물 (54)가 수득되고, 이것을 화합물 (55)에 에스테르화하고 화합물 (56)로 산화시키고 화합물 (46)으로 탈보호시킨다. 원한다면, 이것을 유리 산 (57)으로 가수분해 할 수 있다. 또한, 합성 도식 VIII에서, 상기 화합물 (55)을 촉매적으로 수소화시켜 화합물 (58)을 형성하고, 이것을 스웨른 산화에 의해 산화시켜 화합물 (59)을 수득한 다음, 탈보호시켜 목적 화합물 (60)을 형성한다.

상기 방법에서, 화합물 (50)으로부터 화합물 (41)로의 환원 단계가 생략되는 경우에, ZOI -CH=CH-인 화합물이 수득된다.

또한, L1이 애가 아닌 일반식(1)의 화합물 (예를들어, 저급 알킬)을 목적하는 경우에, 위치 11에 있는 보호기를 제거하고 화합물 (52)의 위치 15에 보호기를 도입함으로써 수득되는 화합물 중의 락톤 부분을 락톤으로 환원시킨 다음, α -사슬을 비티히 반응에 의해 생성물로 도입시킨다. 다음, 위치 11에 있는 히드록시기를 저급 알칸-또는 단일 고리형 아릴-술포네이트기로 보호한 다음, 생성물을 산화 (예를들어, 존스) 시켜 10-엔-9-은 화합물을 수득하고, 화합물을 산화함으로써 수득될 수 있다.

PGD-계 화합물은 11-탈보호 화합물을 산화함으로써 수득될 수 있다.

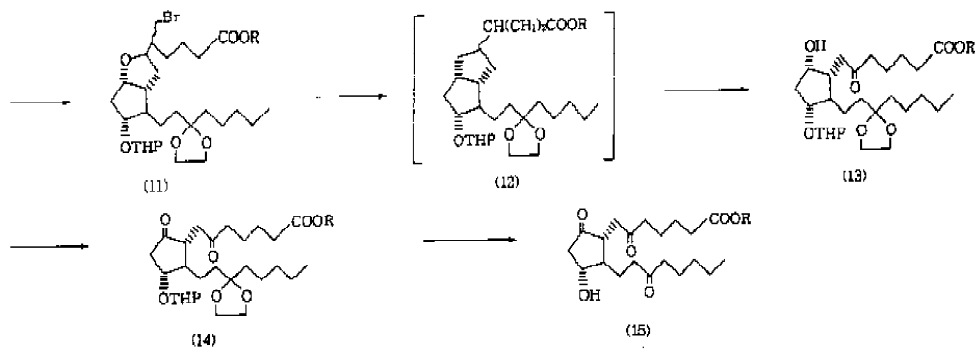
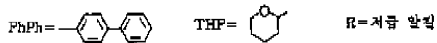
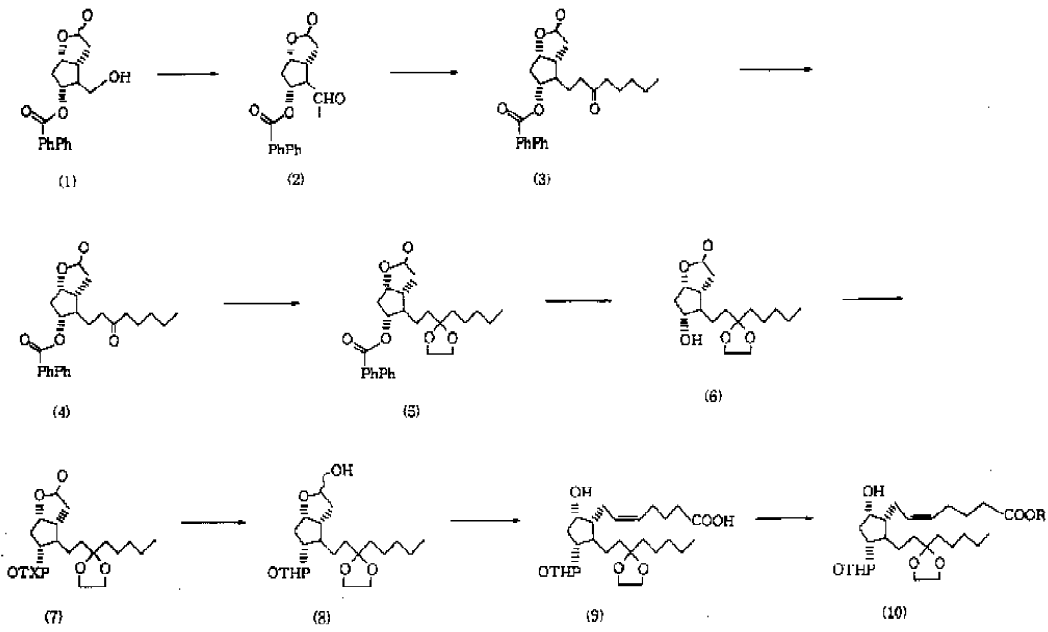
PGA-계의 화합물은 10-엔-9-은 화합물로부터 수득될 수 있다. 또한, 합성 도식 IX에 나타난 바와 같이, 6-케토 화합물은 화합물 (43)을 N-브로모숙신이미드 또는 요오드와 반응시켜 화합물 (61)을 형성한 다음 DBU로 처리함으로써 수득될 수 있다. 5, 6-데히드로 (예를들어, 아세틸렌성) 화합물은 합성 도식 X에 따라, 화합물 (63)과 구리 착물의 반응에 의해 형성된 구리 에놀레이드를 8-알콕시카르보닐-1-요오도-2-옥탄과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 포화된 α -사슬 도입체는 합성도식 XI에 나타난 바와 같이 제조된다.

또 다른 예에서, 합성도식 XII에 따라서, 화합물 (52)의 위치 15에 있는 히드록시기를 (예를들어, 실릴 보호기에 의해) 보호하여 화합물 (65)을 형성하고, 이것의 락톤 부분을 락톤으로 환원시켜 화합물 (66)을 수득한 다음, 이것을 α -사슬 도입체(예를들어, (6-카르복시헥실) 트리페닐 포스포늄 브로마이드로부터 생성된 일리드)와 반응시켜 화합물 (67)을 수득한다. 이어서, 카르복시기를 보호하여 화합물 (68)을 형성하고, 위치 9에 있는 히드록시기를 보호하여 화합물 (69)을 형성한다. 위치 15에서의 보호기를 제거하여 화합물 (70)을 수득하고, 이것을 화합물 (71)로 산화시킨다. 위치 9 및 11에서 탈보호하여 목적 화합물 (72)을 수득한다.

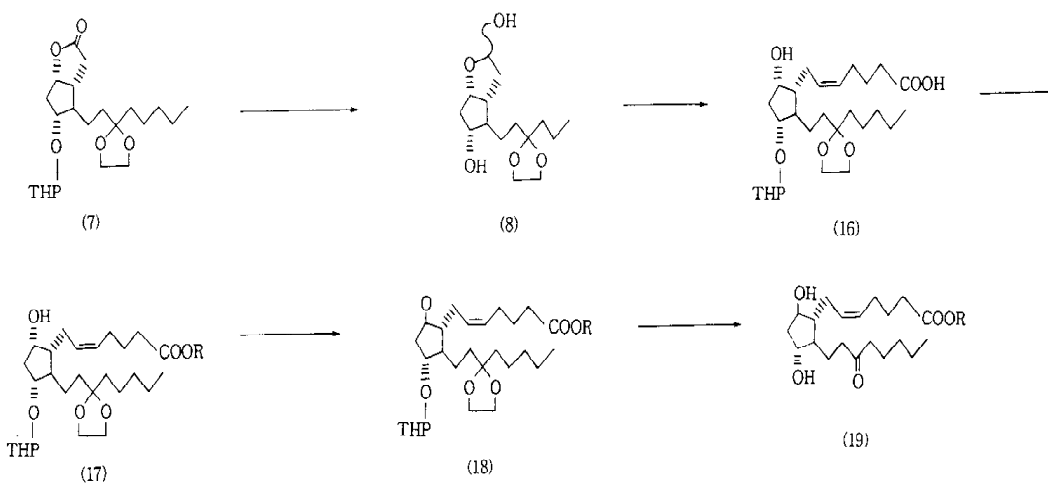
또한, 합성 도식 XIII에 나타난 바와 같이, 합성도식 VII에서와 같이 수득한 화합물 (54)을 촉매적 수소화에 의해 제거 가능한 보호기(예를들어, 벤질)로 보호시켜 화합물 (55)을 형성하고, 이것을 위치 9에서 산화시키고 위치 11에서 탈보호하여 화합물 (46)을 수득한다. 이 화합물을 촉매적 수소화 반응시켜 목적 화합물 (73)을 수득한다.

상승하는 기타의 PG 화합물을 유사하게 제조할 수 있다.

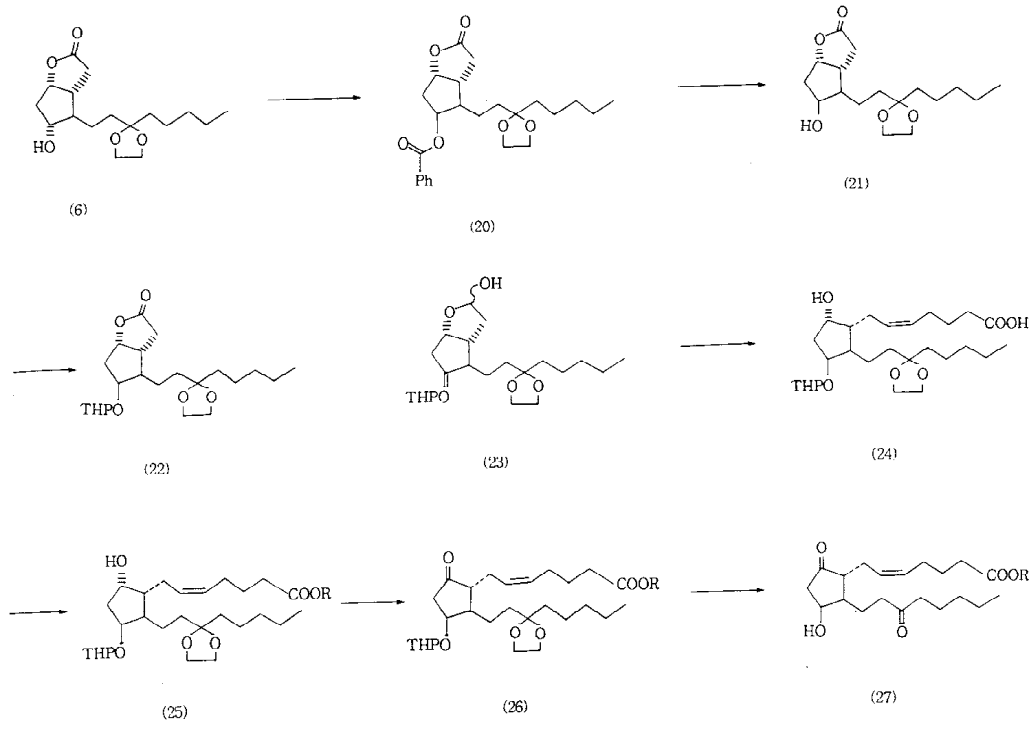
화학식 5



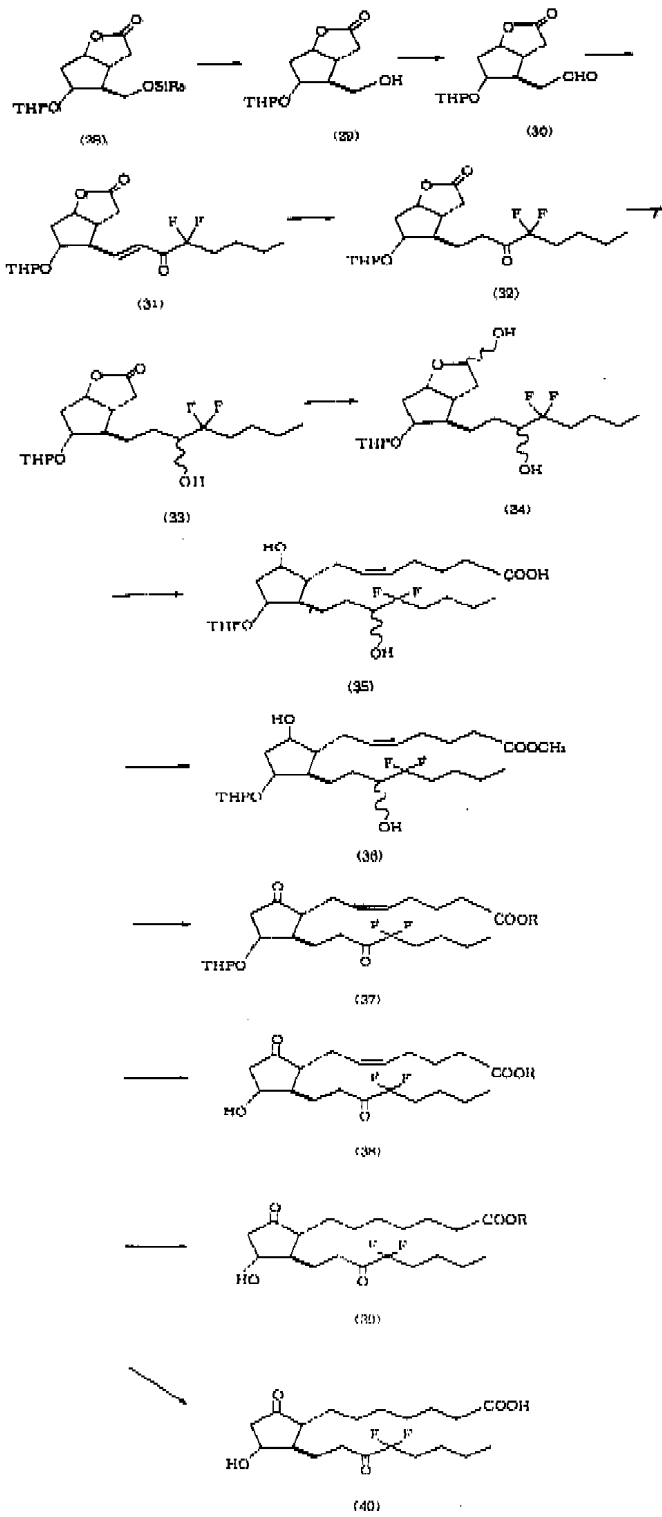
화학식 6



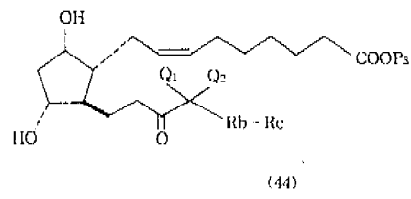
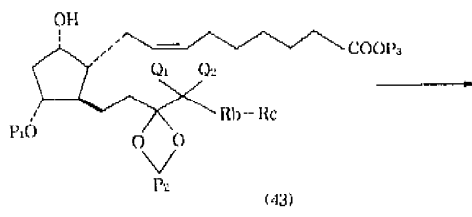
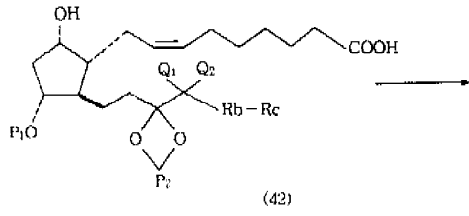
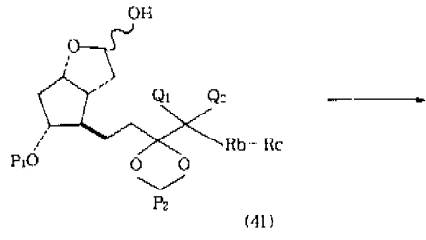
화학식 7



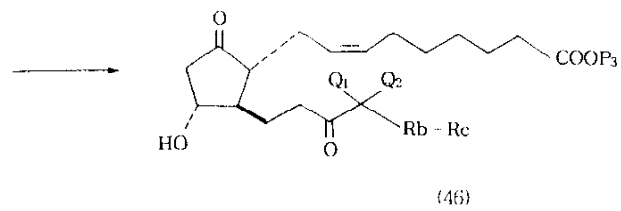
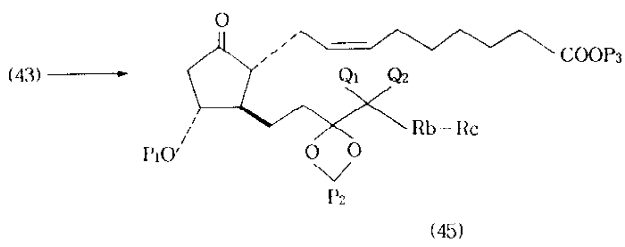
화학식 8



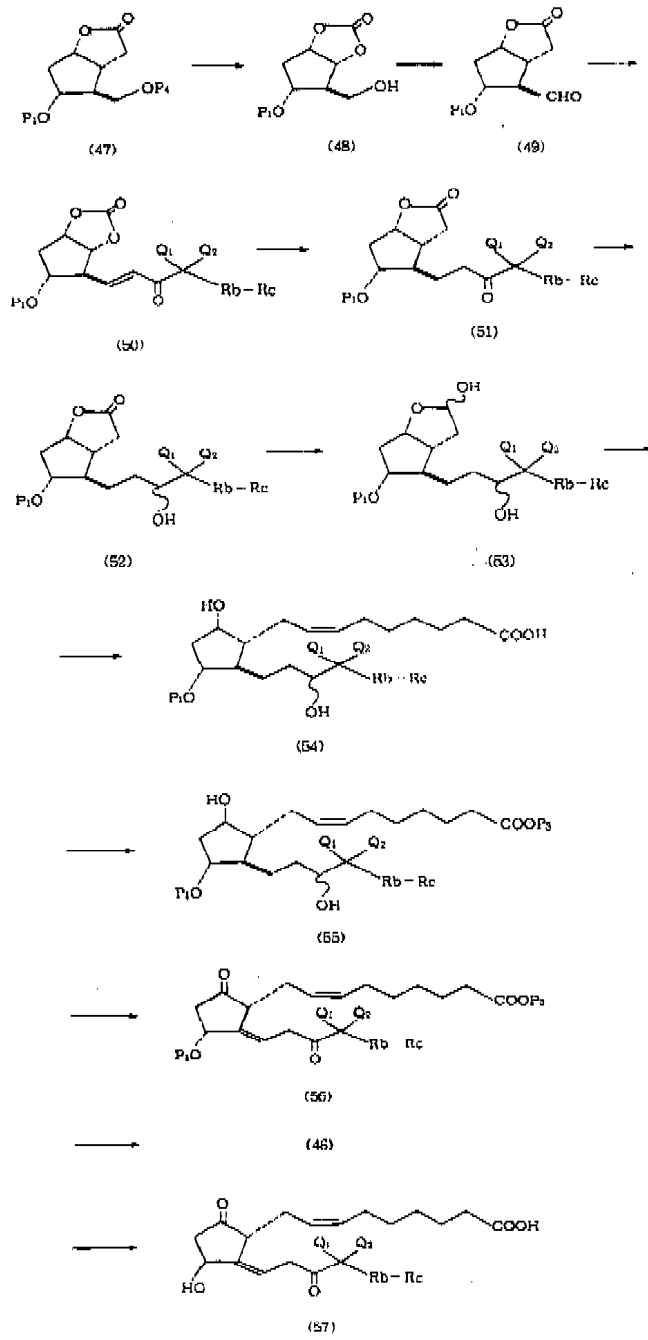
화학식 9



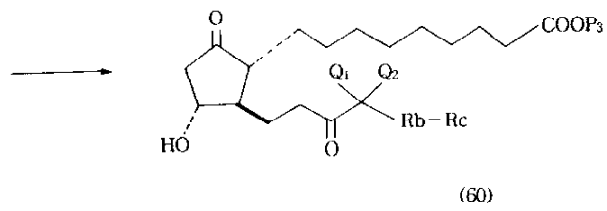
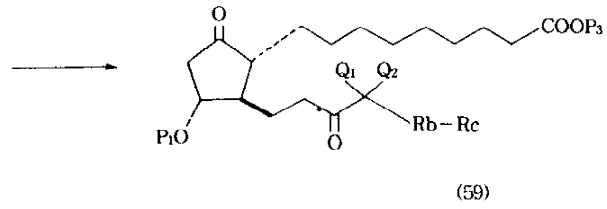
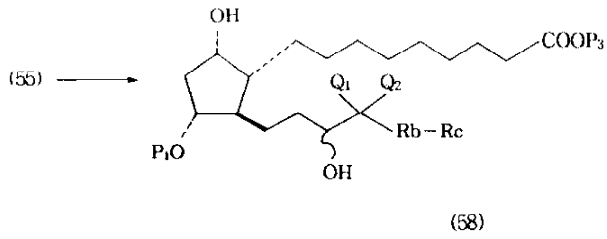
화학식 10



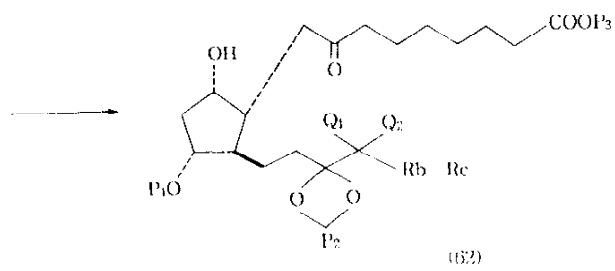
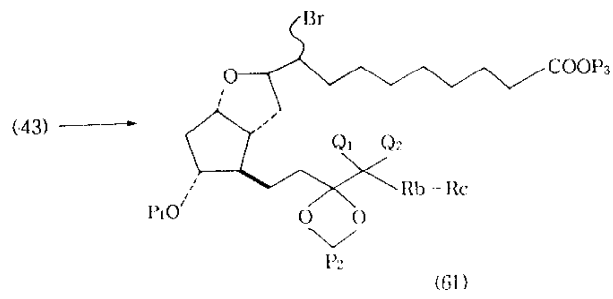
화학식 11



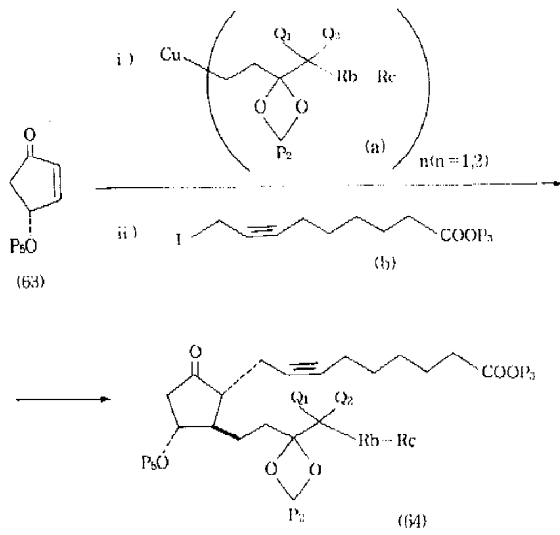
화학식 12



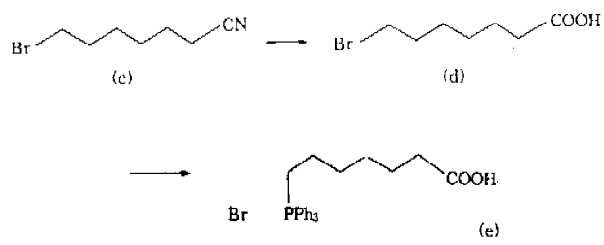
화학식 13



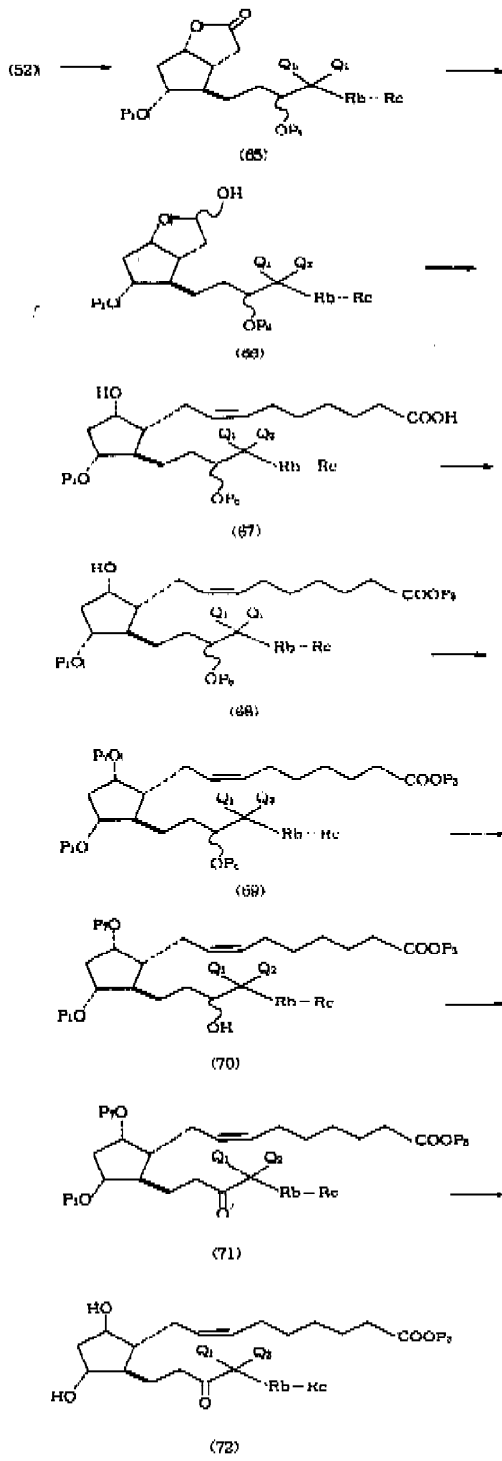
화학식 14



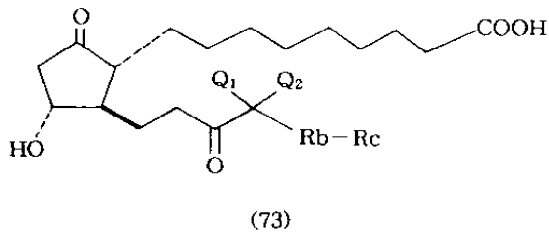
Synthetic Chart XI



화학식 15



화학식 16



본 발명에 사용되는 화합물은 백내장의 예방 또는 치료에 유용한 활성을 가지므로, 이들은 백내장 치료용 약제를 제조하는데 사용될 수 있다. 이러한 활성은 쥐의 갈락토오스-유발 백내장과 같은 표준 방법에 의해 측정될 수 있다.

본 발명에 사용되는 화합물은 동물 및 인체를 위한 의약으로서 사용될 수 있으며, 일반적으로 안약 투여, 경구투여, 정맥내 주사(점적 주입을 포함), 피하주사, 좌제 등과 같은 방법에 의해 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 투여량은 특정한 동물 또는 환자, 연령, 체중, 치료할 증상, 원하는 치료효과, 투여방식, 치료기간 등에 의존하여 변화할 수 있지만, 1일당 2~4 회의 분할된 투여량으로 또는 지속된 형태로 국부적 투여의 경우 0.01~10 μ g/눈의 투여량으로, 또는 전신적 투여의 경우 0.001~500mg/kg의 투여량으로 만족할 만한 효과가 수득된다.

본 발명에 따라 사용되는 안약 조성물을 안용액, 안 연고 등을 포함한다. 안 용액은 활성성분을 생리적 염수 또는 완충액과 같은 살균 수용액에 용해시킴으로써 제조되거나, 또는 고체 및 그 고체를 용해시켜 즉석 사용 제제를 만들기 위한 용액의 조합으로서 제조될 수 있다. 안 연고는 활성 성분을 연고 기재와 혼합함으로써 제조될 수 있다.

본 발명에 따라 사용되는 경구 투여용 고체 조성물에는 정제, 트로치, 구강제, 캡슐, 환제, 분말, 과립 등이 포함된다. 고체 조성물은 예를들면 락토오스, 만니톨, 글루코오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 미세 결정성 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 마그네슘 알루미늄에이트 메타실리케이트와 같은 1종 이상의 비활성 희석제와 혼합된 1종 이상의 활성 성분을 함유한다. 조성물은 비활성 희석제외에도 첨가제, 예를들면 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 셀룰로오스 칼슘 글루코네이트와 같은 붕괴제, 또는 α -, β -, 또는 γ -시클로덱스트린, 에테르화 시클로덱스트린(예, 디메틸- α -, 디메틸- β -, 또는 히드록시프로필- β -시클로덱스트린), 축쇄 시클로덱스트린(예, 글루코실- 또는 말토실-시클로덱스트린), 포르밀 시클로덱스트린, 황-함유 시클로덱스트린, 미스포롤 또는 인지질과 같은 안정화제를 함유할 수 있다. 상기 시클로덱스트린은 포획 화합물을 형성함으로써 화합물의 안정성을 증가시킬 수 있다. 안정성은 종종 인지질과 함께 리포솜을 형성시킴으로써 증가될 수 있다. 정제 및 환제는 필요에 따라 장용 필름(enteric film) 또는 위장용(gastroenteric) 필름, 예를들면 백당, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록 시프로필셀룰로오스 프탈레이트 등에 의해 피복될 수 있으며, 또한 이들은 둘 이상의 층으로 덮여질 수 있다. 또한, 조성물은 쉽게 흡수되는 물질, 예를들면 젤라틴으로 만들어진 캡슐 형태일 수도 있다. 조성물은 즉각적인 효과가 요구될 경우, 구강제 형태일 수 있다. 이러한 목적으로 예를들면 글리세린, 락토오스 등의 기재가 사용될 수 있다.

경구 투여를 위한 액체 조성물에는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션, 용액, 현탁액, 시럽, 엘릭시르 등이 포함되며, 이는 정제수 또는 에틸 알코올 등의 통상적으로 사용되는 비활성 희석제를 함유할 수 있다. 조성물은 예를들면 습윤제, 현탁제, 감미제, 향미제, 향료 및 방부제와 같은 첨가제를 함유할 수도 있다. 본 발명의 조성물은 1종 이상의 활성 성분을 함유하는 스프레이의 형태일 수도 있으며, 이는 공지의 방법에 따라 제조될 수 있다.

비경구 투여를 위한 본 발명의 주사제에는 살균 수용액 또는 비수용액, 현탁액 및 에멀션이 포함된다. 수용액 또는 현탁액을 위한 희석제의 예로서는 주사용 증류수, 생리적 염수 및 링거액 등을 들 수 있다. 비수용용액 및 현탁액을 위한 희석제의 예로서는, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 오일, 에탈올과 같은 알코올, 및 폴리소르베이트를 들 수 있다. 조성물은 예를들면 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제 등과 같은 기타 첨가제를 함유할 수 있다. 이들은 예를들면 살균제와 배합된 세균-보유 필터를 통한 여과법, 기체 살균 또는 방사 살균법에 의해 살균된다. 이들은 사용전에 살균수 또는 주사용 살균용매를 생산함으로써 제조될 수 있다.

본 발명에 따르는 또 하나의 제제형은 직장내 또는 질내 좌약이다. 이는 본 발명에 따르는 활성 화합물 1종 이상을 좌제용 기재(예, 카카오 버터, 및 임의로 흡수를 향상시키기 위한 비이온성 계면활성제를 함유하는)와 혼합함으로써 제조된다.

이하의 제조예, 제제예 및 시험예를 참조하면, 본 발명을 보다 완벽하게 이해할 수 있다. 상기 예들은 단지 예시를 위해 주어지는 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 여겨져서는 아니된다.

제조예 1

16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE₁ 메틸 에스테르(39)의 제조1-1) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-히드록시메틸-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3. 3. 0] 옥탄-3-온(29)의 제조

테트라히드로푸란에 용해된 시판중인 (-) 코레이 락톤(THP-형, 37.9g)의 용액에 테트라히드로푸란에 용해된 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0M, 300mL)을 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다.

반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(29)을 수득한다.

수율 : 21.70g(82.8%)

1-2) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{(E)-4, 4-디플루오로-5-옥소-2-옥테닐}-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3. 3. 0] 옥탄-3-온(31)의 제조

염화메틸렌에 용해된 옥살린 클로라이드의 용액(2.0M, 45.5mL)을 아르곤 대기하의 -78°C에서 염화메틸렌으로 희석한다. 이 용액에 디메틸술폭사이드(12.9mL)를 적가하고 생성된 혼합물을 10분간 교반한다. 염화메틸렌에 용해된 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-히드록시메틸-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로[3. 3. 0] 옥탄-3-온(29) (11.65g)의 용액을 적가하고 혼합물을 30분간 교반한다. 트리에틸아민(56mL)을 적가하고 추가로 1시간동안 교반을 계속한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 알데히드 조생성물 (30)을 수득한다.

아르곤 대기하에 염화메틸렌에 용해된 탈륨 에록사이드의 용액(3.26mL)에 디메틸 3, 3-디플루오로-2-옥소헵틸포스포네이트(11.9g)를 가하고 생성된 혼합물을 1시간동안 교반한다. 용액을 0°C로 냉각한 후, 염화메틸렌에 용해된 상기에서 수득한 알데히드(30)의 용액을 상기의 용액에 적가하고 혼합물을 실온에서 14시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 아세트산, 셀라이트 및 요오드화칼륨 포화 수용액으로 처리하고 여과한다. 여과액을 통상적인 방법으로 처리하고 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 표제 화합물(31)을 수득한다. 수율 : 7.787g(44.3%)

1-3) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4, 4-디플루오로-5-옥소-옥틸)-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3. 3. 0] 옥탄-3-온(32)의 제조

에틸 아세테이트에 용해된 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{(E)-4, 4-디플루오로-5-옥소-2-옥테닐}-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3. 3. 0] 옥탄-3-온(31)(5.57g)의 용액에 5% Pb/C(촉매량)을 가하고 생성된 혼합물을 수소 대기하의 실온에서 7시간 동안 진탕한다. 생성된 혼합물을 여과하고 여과액을 감압하에 농축하여 조생성물로서 표제 화합물(32)을 수득한다. 수율 : 5.48g(97.8%)

1-4) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{4, 4-디플루오로-5(RS)-히드록시옥틸}-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3. 3. 0] 옥탄-3-온(33)의 제조

메탄올에 용해된 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4, 4-디플루오로-5-옥소-옥틸)-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3. 3. 0] 옥탄-3-온(32) (5.48g)의 용액에 0°C에서 수소화붕소나트륨(0.800g)을 가하고 생성된 혼합물을 10분간 교반한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 컬럼크로마토그래피하여 표제 화합물(33)을 수득한다. 수율 : 5.46g(99.5%)

1-5) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-11-0-테트라히드로피라닐-PGF_{2α} 메틸 에스테르(36)의 제조

톨루엔에 용해된 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{4, 4-디히드로-5(RS)-히드록시옥틸}-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3. 3. 0] 옥탄-3-온(33) (2.579g)의 용액을 아르곤 대기하에서 -78°C로 냉각시킨다. 이 용액에 톨루엔에 용해된 디이소부틸알루미늄 수소화물의 용액(1.5M, 9.6mL)을 적가하고 30분간 교반한다. 생성된 혼합물을 메탈올과 로셀염 포화 수용액으로 처리한다. 생성된 용액을 통상적인 방법으로 처리하여 락톤 조생성물 (34)을 수득한다.

테트라히드로푸란에 용해된 4-타르복시부틸 트리페닐포스핀 브로마이드(11.7g)의 현탁액에 아르곤 대기하에서 테트라히드로푸란에 용해된 tert-부톡시화 칼륨의 용액(1.0M, 52.84mL)을 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 통상적인 방법으로 처리하여 카르복실산 조생성물 (35)을 수득한다.

아세트니트릴에 용해된 카르복실산(35)의 용액에 아르곤 대기하에 1, 8-디아자비시클로 [5. 4. 0] 운데스-7-엔(DBU) (4.0mL)과 메틸 요오다이드(1.7mL)를 가하고 생성된 용액을 60°C에서 30시간 동안 교반한다. 생성된 용액을 통상적인 방법으로 처리하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(36)을 수득한다. 수율 : 2.737g(84.5%)

1-6) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-11-0-테트라히드로피라닐-PGE₂ 메틸 에스테르(37)의 제조

통상적인 방법으로 무수 크롬산(16.18g)과 피리딘(26.2mL)으로부터 제조한 염화메틸렌중의 콜린스 시약의 용액에 아르곤 대기하의 -20°C에서 염화메틸렌에 용해된 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-11-0-테트라히드로피라닐-PGF_{2α} 메틸 에스테르(36) (2.646g)의 용액을 가한다. 생성된 혼합물을 동일 온도에서 2시간동안 교반하고 -5°C에서 9시간동안 교반한다. 용액을 에테르화 황산 수소나트륨으로 처리하고 여과한다. 여과액을 감압하에 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물 (37)을 수득한다. 수율 : 1.890g(64.4%)수율

1-7) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE₂ 메틸 에스테르(38)의 제조

아세트산 : 물 : 테트라히드로푸란 (3 : 1 : 1)의 혼합 용매에 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-

15-케토-11-0-테트라히드로피라닐-PGE₂ 메틸 에스테르(37) (2.809g)을 용해시키고, 생성된 용액을 60°C에서 5시간동안 교반한다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물 (38)을 수득한다. 수율 : 1.755(75.5%)

1-8) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE₁ 메틸 에스테르(39)의 제조

에틸 아세테이트에 용해된 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE₂ 메틸 에스테르(38) (1.755g)의 용액에 Pd/C (촉매량)을 가하고 혼합물을 수소 대기하에 실온에서 6시간 동안 진탕한다. 생성된 혼합물을 여과한다. 여과액을 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(39)을 수득한다. 수율 : 1.655g(93.8%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87(3H, t, J=7Hz), 1.15~2.05(23H, m), 2.11~2.30(3H, m), 2.50(1H, dd, J=7.5 and 17Hz), 3.10~3.20(1H, br), 3.71(3H, s), 4.05~4.20(1H, m)

MS (DI-EI) m/z 404(M⁺), 335 (M⁺-H₂O-CH₃O), 397(M⁺-C₅H₉F₂)

제조예 2

16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGF₁ (40)의 제조

2-1) (15RS)-16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-11-0-테트라히드로피라닐-PGF_{2α} 벤질 에스테르(36)의 제조

디클로로메탄(300mL)에 용해된 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-11-0-테트라히드로피라닐-PGF_{2α} (35) (2.33g)의 용액에 DBU(2.1mL)와 벤질 브로마이드(2.2mL)을 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(36)을 수득한다. 수율 : 2.522g(96.1%)

2-2) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-11-0-테트라히드로피라닐-PGE₂ 벤질 에스테르(37)의 제조

디클로로메탄(300mL)에 용해된 피리딘(21.8mL)와 무수크롬산(13.5mL)을 사용하여 콜린스 시약을 제조하고 여기에 셀라이트(40g)와 (15RS)-16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-11-0-테트라히드로피라닐-PGF_{2α} 벤질 에스테르(36) (2.550g)를 가한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물 (37)을 수득한다. 수율 : 1.991g(78.6%)

아세트산 : THF : ANF (3 : 1 : 1, 50mL)의 혼합 용매에 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-11-0-테트라히드로피라닐-PGE₂ 벤질 에스테르(37) (1.550g)을 용해시키고 용액을 50°C에서 4시간 동안 유지한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(38)을 수득한다. 수율 : 1.225g(92.9%)

2-4) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE₁ (40)의 제조

에틸아세테이트(30mL)에 용해된 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE₁ 벤질 에스테르 (38) (0.844g)의 용액 5% Pd/C를 가하고 혼합물을 수소 대기하에서 진탕한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(43)을 수득한다. 수율 : 0.404g

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94(t, 3H, J=7.5Hz), 1.20~2.70(m, 26H), 4.19(m, 1H) 4.80(br, 2H)

MS (DI-EI) m/z 390(M⁺), 372 (M⁺-H₂O), 354(M⁺-2H₂O)

제조예 3

20-에틸-2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-15-케토-PGF_{2α} 이소프로필 에스테르(44) [IUPAC 명명 : 이소프로필 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-3, 5-디히드록시-2-(3-옥소데실) 시클로펜틸]-7-노네노에이트]의 제조

3-1) (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-에틸렌디옥시데실)-5-히드록시-3-(테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노산(42)의 제조

수소화나트륨(60%, 0.422g)을 아르곤 대기하에서 헥산으로 세척한다. 여기에 디메틸 술폭사이드 (DMSO, 10mL)를 가하고 생성된 혼합물을 60°C에서 3시간동안 유지한다. 실온으로 냉각시킨후, 생성된 혼합물을 6-카르복시헥실트리페닐포스포늄 브로마이드(2.49g)로 처리하고, 실온에서 2시간동안 교반한 후, 45°C에서 1시간동안 교반하고, 빙수에 붓는다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 표제 화합물(42)을 수득한다.

수율 : 1.68g

3-2) (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-에틸렌디옥시데실)-5-히드록시-3-(테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(43)의 제조

아세트니트릴(15mL)에 용해된 이소프로필 요오다이드(0.35mL)와 1, 8-디이자비시클로 [5, 4, 0]-

7-운데센(DBU, 0.78mL)을 사용하여 통상적인 방법으로 화합물(42) (1.68g)을 에스테르화 한다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(43)을 수득한다. 수율 0.908g(88%)

3-3) 이소프로필 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-3, 5-디히드록시-2-(3-옥소데실) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(44)의 제조

화합물(43) (0.305g)을 아세트산, THF 및 물 (2 : 1 : 1)로 구성된 혼합 용매(6mL)에 용해시키고 50 °C에서 14시간 동안 유지한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(44)을 수득한다. 수율 : 0.213g(90%)

화합물(44) [Q₁=Q₂=H, Rb-Rc=핵심, P₃=이소프로필]

NMR(CDCl₃) δ : 0.85(t, 3H, J=6.5Hz), 1.20(d, 6H, J=6Hz), 1.23~2.65(m, 34H), 3.86(m, 1H), 4.16(m, 1H), 4.99(Hept, 1H, J=6Hz), 5.39(m, 2H)

제조예 4

20-에틸-2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-15-케토-PGF₂ 이소프로필 에스테르(46) [IUPAC 명명 : 이소프로필 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R)-3-히드록시-5-옥소-2-(3-옥소데실) 시클로펜틸]-7-노네노에이트]의 제조

4-1) (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(3, 3-에틸렌디옥시데실)-5-옥소-3-(테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(45)의 제조

미리 -70°C로 생각시킨 디클로로메탄(5mL)에 옥살릴 클로라이드(2M, 0.45mL)와 DMSO(1.13mL)를 가하고 생성된 혼합물을 15시간동안 교반한다. 디클로로메탄(7mL)에 용해된 이소프로필 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-에틸렌디옥시데실)-5-히드록시-(3-테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(43) (0.35g)의 용액을 상기의 용액에 적가한다. -55°C에서 15분간 교반한후, 생성된 혼합물을 트리에틸아민(0.25mL)으로 처리하고 6시간동안에 10°C로 가온한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(45)을 수득한다. 수율 : 0.311g(89%)

4-2) 이소프로필 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R)-3-히드록시-5-옥소-2-(3-옥소데실) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(46)의 제조

아세트산, THF 및 물(2 : 1 : 1)로 구성된 혼합 용매에 화합물(45) (0.311g)을 용해시키고 50°C에서 3시간동안 유지한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(46)을 수득한다. 수율 : 0.125g(66%)

화합물(46) [Q₁=Q₂=H, Rb-Rc=핵심, P₃=이소프로필]

NMR(CDCl₃) δ : 0.86(t, 3H, J=6.5Hz), 1.20(d, 6H, J=6Hz), 1.23~2.75(m, 33H), 4.20(m, 1H), 4.99(Hept, 1H, J=6Hz), 5.15~5.50(m, 2H)

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-16, 16-디플루오로-15-케토-PGF₂ (47) [IUPAC 명명 : (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소 옥틸)-3-히드록시-5-옥소펜틸]-7-노네노산]의 제조

출발 화합물의 제조 : (6-카르복시핵심) 트리페닐포스포늄 브로마이드(e)

7-브로모헵타노이트릴(c) (10.0g) 40% 브롬화수소산(80mL)의 혼합물을 환류하에 6시간동안 가열한다. 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 추출한 후, 통상적인 방법으로 처리하여 조생성물을 수득한다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 7-브로모헵타노산(d)을 수득한다. 수율 : 7.60(69%)

7-브로모헵타노산(d) (7.60g)을 트리페닐포스핀(10.0g)으로 처리하여 (6-카르복시핵심) 트리페닐포스포늄 브로마이드(e)를 수득한다. 수율 : 16.0g(93%)

목적화합물의 제조

5-1) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-7-(테트라히드로피라닐옥시)-2-옥사비시클로 [3, 3, 0] 옥탄-3-온(50)의 제조

디클로로메탄(800mL)에 용해된 옥살릴 클로라이드(2.0M, 109.3mL), DMSO(31.0mL)와 트리에틸아민 (150mL)을 사용하여 시판중인 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(5-부틸디메틸실릴옥시메틸)-7-(테트라히드로피라닐옥시)-2-옥사비시클로 [3, 3, 0] 옥탄-3-온(47)로부터 수득한 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-히드록시메틸-7-(테트라히드로피라닐옥시)-2-옥사비시클로 [3, 3, 0] 옥탄-3-온(48) (27.8g)을 스웨른(Swern) 산화시켜 화합물(49)(P₁=테트라히드로피라닐)을 수득한다.

탈륨 메톡사이드(8.23mL) 존재하에 상기의 화합물(49)을 디클로로메탄에 용해된 디메틸 3, 3-디플루오로-2-옥소헵틸포스포네이드(30.0g)와 반응시킨다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(50)을 수득한다. 수율 : 24.4g(58%)

5-2) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3, 3, 0] 옥탄-3-온(51)의 제조

화합물(50) (12.7g)을 수소 대기하에서 에틸 아세테이트(300mL) 내의 5%탄소상 팔라듐(촉매량)으로

촉매적 수소 첨가하여 표제 화합물(51)을 수득한다. 수율 : 12.5g(99%)

5-3) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4, 4-디플루오로-3(R, S) 히드록시옥틸)-7-테트라히드로피라닐옥시)-2-옥사비시클로 [3, 3, 0] 옥탄-3-온(52)의 제조

화합물(51) (12.6g)을 0°C의 메탄올(400ml)에 용해된 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 표제 화합물(52)을 수득한다. 수율 : 12.1g(95.5%)

5-4) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4, 4-디플루오로-3(R, S) 히드록시옥틸)-7-테트라히드로피라닐옥시)-2-옥사비시클로 [3, 3, 0] 옥탄-3-온(53)의 제조

화합물(52) (12.1g)을 -78°C에서 톨루엔(500ml)에 용해된 디이소부틸알루미늄 수소화물(1.5M, 65.1 ml)로 환원시키고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(53)을 수득한다.

수율 : 11.1g(91%)

5-5) 펜아실 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(4, 4-디플루오로-(3RS) 제조

수소화나트륨(60%, 1.63g)을 펜탄으로 세척한다. 여기에 DMSO(40ml)를 가하고 생성된 혼합물을 65~70°C에서 1.5시간 동안 유지한다. 실온으로 냉각시킨후, 카르복시핵실포스포늄 브로마이드(e) (9.61g)를 혼합물에 가하여 일리드를 수득한다. 용액 내의 일리드에 DMSO에 용해된 화합물(53)의 용액을 적가하고 혼합물을 실온에서 하룻밤 유지시킨다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 화합물(54)을 수득한다. 수율 : 318g(조생성물)

화합물(54) (0.759g), 펜아실 브로마이드(1.01g) 및 디이소프로필에틸아민(0.89ml)를 아세트니트릴(10ml)에 용해시키고 용액을 실온에서 20분간 유지시킨후, 45°C에서 30분간 유지시킨다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(55)을 수득한다. 수율 : 0.604g

5-6) 펜아실 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-5-옥소-3-(테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(56)의 제조

DMSO(0.92ml)를 -78°C로 냉각시킨 디클로로메탄(30ml)에 용해된 옥살릴 클로라이드(0.52ml)의 용액에 적가한다. 디클로로메탄(15ml)에 용해된 화합물(55) (0.609g)을 상기의 용액에 가하고 생성된 혼합물을 -30~20°C에서 1.5시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 트리에틸아민(1.88ml)으로 처리하고 30분간 교반한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(56)을 수득한다. 수율 : 0.514g(85%)

5-7) 펜아실 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-3-히드록시-5-옥소시클로펜틸]-7-노네노에이트(56)의 제조

화합물(56) (0.514g)을 아세트산, THF 및 물(4 : 2 : 1)로 구성된 혼합 용매(30ml)에 용해시키고 용액을 실온에서 밤새 유지시킨다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(46)을 수득한다. 수율 : 0.272g(61%)

화합물(46) [Q₁=Q₂=F, Rb-Rc=부틸, P₃=펜아실]

NMR(CDCI₃) δ : 0.92(t, 3H, J=7.5Hz), 1.2~2.9(m, 27H), 4.18(m, 1H), 5.4(m, 2H), 7.4~8.0(m, 5H)

아세트산(10ml)에 용해된 화합물(46) (0.272g)의 용액을 실온에서 2.5시간동안 소량씩 가한 아연(3.5g)으로 처리한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(57)을 수득한다. 수율 : 0.177g(81%)

화합물(57) [Q₁=Q₂=F, Rb-Rc=부틸]

NMR(CDCI₃) δ : 0.93(t, 3H, J=6.5Hz), 1.15~2.95(m, 28H), 4.19(m, 1H), 5.35(m, 1H)

제조예 6

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-16, 16-디플루오로-15-케토-PGE₁ 이소프로필 에테르[IUPAC 명 : 이소프로필 9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-3-히드록시-5-옥소시클로펜틸] 노네노에이트]의 제조

6-1) 이소프로필 (Z) 9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(4, 4-디플루오로-(3RS) -히드록시옥틸)-5-히드록시-3-(테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(55)의 제조

제조예 5에서 수득한 화합물(54) (0.802g), DBU(0.76ml) 및 이소프로필 요오다이드(0.51ml)를 아세트니트릴(15ml)에 용해시키고 50°C에서 1시간 동안 유지시킨다. 또한 화합물(54) (0.492g)을 동일한 방법으로 처리한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 표제 화합물(55)을 수득한다. 수율(배합) : 0.315g

6-2) 이소프로필 9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(4, 4-디플루오로-(3RS) -히드록시옥틸)-5-히드록시-3-(테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(58)의 제조

수소 대기하에 화합물(55) (0.315g)을 에탄올(20ml)내의 탄소상 팔라듐(5%, 0.08g)상에서 촉매적 수소첨가하여 표제 화합물(58)을 수득한다. 수율 : 0.301g(95%)

6-3) 이소프로필 9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-5-옥소-3-(테트라히드로피라닐

옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(59)의 제조

디클로로메탄에 용해된 옥살릴 클로라이드(0.34ml), DMSO(0.61ml) 및 트리에틸아민(1.22ml)을 사용하여 화합물(58) (0.301g)을 스웨른 산화시켜 표제 화합물(59)을 수득한다. 수율 : 0.288g(96%)

6-4) 이소프로필 9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-3-히드록시-5-옥소시클로펜틸]노네노에이트(60)의 제조

화합물(59) (0.288g)을 아세트산, 물 및 THF (4 : 2 : 1)로 구성된 혼합 용매(30ml)에 용해시키고 용액을 45°C에서 3.5시간동안 유지한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(60)을 수득한다. 수율 : 0.184g(76%)

화합물(60) [Q₁=Q₂=F, Rb-Rc=부틸, P₃=이소프로필]

NMR(CDCl₃) δ : 0.94(t, 3H, J=6.5Hz), 1.24(d, 6H, J=6Hz), 1.27~2.95(m, 31H), 4.19(m, 1H), 5.02(Hept, 1H, J=6Hz)

D가 -CO-CH₂-이고 D가 -C≡C-인 일반식 I의 화합물을 하기와 같이 제조한다.

제조예 7

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-16, 15-디1케토-^{PGE}_{1α} 이소프로필 에테르의 제조

제조예 3에서 수득한 화합물(43)을 무수 테트라히드로푸란과 무수 메틸렌클로라이드의 혼합물에 용해시킨다. 0°C에서 이 용액에 약간 과량의 N-브로모숙신이미드를 가하고 생성된 혼합물을 5분간 교반한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 화합물(61) [Q₁=Q₂=H, Rb-Rc=부틸, P₁=테트라히드록시피라닐, P₂=에틸렌, P₃=이소프로필]을 수득한다. 이를 무수톨루엔에 용해시킨다. 용액을 DBU로 처리하고 40°C에서 하룻밤 교반한다. 얼음으로 냉각시킨후, 용액을 N-HCl로 산성화시키고 10분간 교반하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하여 화합물(62) (부호는 상기와 같은 의미)을 수득한다. 제조예 3의 단계 3-3)과 같은 방법으로 보호기를 제거하여 표제 화합물을 수득한다.

제조예 8

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-5, 6-디히드로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE₂ 메틸 에스테르의 제조

에테르에 용해된 8-메톡시-3, 3-에틸렌디옥시-1-요오도옥탄(JP-A-52753/1989에 따라 제조)의 용액에 -78°C에서 30분간 tert-부틸 리튬을 적가하고 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반한다. -78°C로 냉각시킨 에테르에 용해된 요오드화구리(I)와 트리부틸포스핀의 용액을 일부의 상기의 혼합물에 가하고 생성된 혼합물을 20분간 교반하여 착물(a)을 수득한다. 테트라히드로푸란에 용해된 4R-tert-부틸디메틸실릴옥시-2-시클로펜텐-1-온(63)의 용액을 95분간 혼합물에 적가한다. 생성된 혼합물을 15분간 교반하고 -30°C의 냉각조에 옮긴다. HMPA에 용해된 8-메톡시카르보닐-1-요오도옥틴(b)의 용액을 냉각된 혼합물에 가한후 이를 4.5시간동안 교반한다. 실온에서 12시간동안 교반을 계속한후, 혼합물을 염화암모늄 수용액에 붓는다. 유기층을 분리하고 통상적인 방법으로 처리하여 조생성물을 수득한다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 화합물(64) [Q₁=Q₂=H, Rb-Rc=부틸, P₃=메틸, P₅=tert-부틸디메틸실릴]을 수득한다. 통상적인 방법으로 이를 탈보호시켜 표제 화합물을 수득한다.

제조예 9

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-16, 16-디플루오로-15-케토-^{PGE}_{2α} 메틸 에스테르 (72)[IUPAC명 : 메틸 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-3, 5-디히드록시시클로펜틸]-7-노네노에이트]의 제조

9-1) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[3(R,S)-t-부틸디메틸실릴옥시-4, 4-디플루오로옥틸]-7-(테트라히드로피라닐옥시)-2-옥사비시클로 [3, 3, 0] 옥탄-3(R,S)-올(66)의 제조

화합물(52) [Q₁=Q₂=F, P₁=테트라히드로피라닐, Rb-Rc=부틸] (1.26g)을 DMF(15ml)에 용해된 이미다졸(2.63g)과 tert-부틸디메틸실릴클로라이드(2.91g)으로 처리하여 실릴 에테르(65)를 수득한다.

수율 : 1.43g(88%)

실릴에테르(65) (1.43g)을 통상적인 방법으로 디이소부틸알루미늄 히드라이드로 환원시켜 표제 화합물(66)을 수득한다.

수율 : 1.47g(100%)

9-2) 메틸 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-{3(R,S) tert-부틸디메틸실릴옥시-4, 4-디플루오로옥틸}-5-히드록시-3-(테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(68)의 제조

수소화 나트륨(60%, 0.934g), DMSO (25ml), 및 (6-카르복시헥실) 트리페닐 포스포늄 브로마이드(5.50g)을 통상적인 방법으로 처리하여 일리드를 제조한다. 이 일리드를 에테르(8ml)에 용해된 화합물(66) 용액에 가한 뒤 생성된 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한다. 이 생성 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 카르복실산(67)을 수득한 다음 디아조메탄으로 처리한다. 이 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(68)을 수득한다. 수율 : 0.43g(48%)

9-3) 메틸 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-{3(R,S) tert-부틸디메틸실릴옥시-4, 4-디플루오로옥틸}-3, 5-(디테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트 (69)의 제조

과량의 디히드로피란과 디클로로메탄(25ml)에 용해된 촉매량의 p-톨루엔술포산을 사용하여 화합물 (68) (0.438g)을 디테트라히드로피라닐 에테르로 전환한다. 생성된 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 (69)을 수득한다. 수율 : 0.494g(99%)

9-4) 메틸 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-tert-부틸디메틸실릴옥시-3-옥소옥틸]-3, 5-(디테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트 (71)의 제조

화합물 (69) (0.494g)을 THF(10ml)에 용해시킨다. 테트라부틸암모늄 트리플루오라이드(1.0M, 5.6 ml)을 상기 용액에 가한 뒤, 생성된 혼합물을 밤새 방치한다. 그 다음 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 탈보호된 화합물(70)을 수득한다. 수율 : 0.284g(68%)

화합물 (70) (0.284g)을 옥살릴 클로라이드(0.165ml)과 디클로로메탄(10ml)에 용해되어 있는 DMSO(0.3ml)를 사용하여 스웨른 산화시킨다. 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 화합물 (71)을 수득한다.

수율 : 0.251g(89%)

9-5) 메틸 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(4-디플루오로-3-옥소옥틸)-3, 5-디히드록시시클로펜틸]-7-노네노에이트 (72)의 제조

화합물(71)을 아세트산, 물 및 THF (4 : 2 : 1)로 구성된 혼합 용매(30ml)에 용해시키고, 이 용액을 45~50°C에서 3시간동안 방치한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(72)수득한다. 수율 : 0.137g(76%)

화합물(72) [Q₁=Q₂=F, Rb-Rc=부틸, P₃=메틸]

NMR(CDCI₃) δ : 0.92(t, 3H, J=7.5Hz), 1.2~2.9(m, 38H), 3.67(s, 3H), 3.70(q, 1H, J=7.5Hz), 4.25(m, 1H), 5.43(m, 2H)

제조예 10

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-16, 16-디플루오로-15-케토-PGE₁ (73) [IUPAC 명명 : (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-3-히드록시-5-옥소 시클로펜틸] 노나노 산]의 제조

10-1) 벤질 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-3-{4, 4-디플루오로-3(R, S)-히드록시옥틸}-5-히드록시-3-테트라히드로피라닐옥시) 시클로펜틸]-7-노네노에이트(55)의 제조

화합물 (54) [Q₁=Q₂=F, P₁=테트라히드로피라닐, Rb-Rc=부틸] (1.09g)을 아세트니트릴(20ml)에 용해시키고, DBU(2.6ml) 및 벤질 브로마이드(2.2ml)을 이 용액에 가한다. 생성된 혼합물을 45°C에서 1시간 동안 유지시킨 다음 60°C에서 밤새 방치한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(55)을 수득한다. 수율 : 0.213g

10-2) 벤질 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(4, 제조

화합물(55) (0.213g)을 디클로로메탄(15ml)에 용해된 옥살릴 클로라이드(0.23ml), DMSO(0.41ml) 및 트리에틸아민(0.81ml)을 사용하여 스웨른(swern) 산화시킨다. 이 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(56)을 수득한다. 수율 : 0.181g(86%)

10-3) 벤질 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸)-3-히드록시-5-옥소시클로펜틸]-7-노네노에이트(46)의 제조

화합물(56) (0.181g)을 아세트산, 물 및 THF (4 : 2 : 1)로 구성된 혼합 용매(25ml)에 녹이고 이 용액을 45°C에서 3.5시간동안 방치한다. 생성된 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(46)수득한다. 수율 : 0.140g(91%)

화합물(46) [Q₁=Q₂=F, Rb-Rc=부틸, P₃=벤질]

NMR(CDCI₃) δ : 0.93(t, 3H, J=7.5Hz), 1.2~2.8(m, 27H), 4.20(m, 1H) 5.12(s, 2H), 5.2~5.5(m, 2H), 7.35(m, 5H)

10-4) 9-(1R)-[(2R, 3R, 5S)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소옥틸-3-히드록시-5-옥소시클로펜틸] 노네노산(73)의 제조

화합물(46)을 에틸 아세테이트(15ml)에 용해시킨다. 탄소성 팔라듐(50mg)을 상기 용액에 가하고 수소 대기하에서 진탕한다. 여과로 촉매를 제거한 뒤, 여과액을 농축하여 생성된 조생성물을 로바(Lobar) 컬럼(ODS) 크로마토그래피하여 표제 화합물(73)을 수득한다. 수율 : 0.077g(65%)

화합물(73) [Q₁=Q₂=F, Rb-Rc=부틸]

NMR(CDCI₃) δ : 0.95(t, 3H, J=7.5Hz), 1.2~2.8(m, 32H), 4.20(m, 1H)

제조예 11

2-에틸-2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-16, 16-디플루오로-15-케토-PGE₁ 이소프로필 에스테르 (60) [IUPAC 명명 : 이소프로필 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(4, 4-디플루오로-3-옥소데

실)-3-히드록시-5-옥소시클로펜틸]-7-노네노에이트]의 제조.

디메틸(3, 3-디플루오로-2-옥소노닐) 포스포네이트를 사용하는 것을 제외하고는 제조예 6의 방법을 반복하여 표제 화합물(60)을 수득한다.

화합물 (60) [Q₁=Q₂=F, Rb-Rc=헥실, P₃=이소프로필]

NMR(CDCI₃) δ : 0.90(t, 3H, J=7.5Hz), 1.32(d, 6H, J=6Hz), 1.25~2.70(m, 34H), 3.15(s, 1H), 4.20(m, 1H), 5.00(Hept, 1H, J=7.5Hz)

제조예 12

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-15-케토-PGE₂ 이소프로필 에스테르(46) [IUPAC 명명 : 이소프로필 (Z)-9-(1R)-[(2R, 3R)-2-(3-옥소펜틸)-3-히드록시-5-옥소시클로펜틸]-7-노네노에이트]의 제조.

디메틸 2-옥소헵틸포스포네이트를 사용하는 것 이외에는 제조예 4의 방법을 반복하여 표제 화합물(46)을 수득한다.

화합물 (46) [Q₁=Q₂=H, Rb-Rc=부틸, P₃=이소프로필]

NMR(CDCI₃) δ : 0.89(t, 3H, J=6.6Hz), 1.18(d, 6H, J=6.2Hz), 1.15~3.0(m, 29H), 4.04(m, 1H), 4.99(Hept, 1H, J=6.2Hz), 5.37(m, 2H)

제제예 1

(주사용 분말)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16, 15-디플루오로-PGE₂ 1

만니톨 5

증류수 0.4

위 성분들을 혼합, 교반, 살균, 여과 및 냉동 건조하여 주사용 분말을 수득한다.

제제예 2

(주사용 용액)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16, 15-디플루오로-PGE₂ 0.2

비이온성 계면활성제 2

증류수

98

위 성분들을 살균하여 주사용 용액을 수득한다.

제제예 3

(장내 캡슐)

메탄올(10ml)에 용해된 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-메틸-PGE₂ (50ml)을 만니톨(18.5g)과 혼합한다. 이 혼합물을 체로 분별하고 (구멍의 크기가 직경 30mm)인 체를 사용함.), 30°C에서 90분간 건조시킨후, 다시 체로 분별한다. 이렇게 얻은 분말을 미세한 알갱이로 된 실리카 겔(에어로실*, 200g)과 혼합하고 번호 3경질 젤라틴 캡슐(100)에 충전하여, 캡슐당 0.5mg의 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-메틸-PGE₂를 함유하는 장내 캡슐을 수득한다.

* 등록상표

제제예 4

(경구투여용 분말)

(중량부)

13, 14-디히드로-6, 15-디케토-16, 16-디플루오로-PGE₁ 5

메틸 에스테르

경량의 무수 규산 5

아비셀* 20

락토오스

70

위의 성분들을 혼합하여 경구 투여용 분말을 수득한다.

* 등록상표

제제예 5

(연질 젤라틴 캡슐)

(중량부)

13, 14-디히드로-6, 15-디케토-19-메틸-PGE₁ 1

경량의 무수 규산

899

파나세이트*

20

위의 성분들을 혼합하여 연질 젤라틴 캡슐들에 채운다.

* 등록상표

제제예 6

16-데스부틸-13, 14-디히드로-15-케토-16-m-트리플루오로-메틸페녹시-PGE_{2α} 메틸 에스테르(50mg)을 메탄올(10mℓ)에 용해시키고 만니톨(18.5g)과 혼합한다. 이 혼합물을 체로 분별하고 (구멍의 크기가 직경 30mm인 체를 사용함), 30℃에서 90분간 건조시키고 다시 체로 분별한다. 이렇게 하여 수득한 분말을 미세한 알갱이로 된 실리카 겔(에어로실*, 200g)과 혼합하고 번호 3경질 젤라틴 캡슐(100)에 채워넣어서 캡슐당 13, 14-디히드로-15-케토-16-데스부틸-16-m-트리플루오로메틸페녹시-PGE_{2α} 메틸 에스테르 0.5mg를 함유하는 장내 캡슐을 수득한다.

* 등록상표

제제예 7

(주사용 분말)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE₁ 1

만니톨

5

증류수

0.4

위 성분들을 혼합, 교반, 살균, 여과 및 냉동 건조하여 주사용 분말을 수득한다.

제제예 8

(주사할 수 있는 용액)

(중량부)

13, 14-디히드로-6, 15-디케토-5R, S-디플루오로-PGE₁ 0.2

비이온성 계면활성제

2

증류수

98

위 성분들을 혼합하고 살균하여 주사할 수 있는 용액을 수득한다.

제제예 9

(경구투여용 분말)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-19 5

-데스메틸-PGE₂ 메틸에스테르

경량의 무수 규산

5

아비셀*

20

락토오스

70

위의 성분들을 혼합하여 경구 투여용 분말을 수득한다.

* 등록상표

제제예 10

(연질 젤라틴 캡슐)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16-데스부틸-16-m
-트리플루오로메틸페녹시-PGE₂ 메틸에스테로 1

경량의 무수 규산

899

파나세이트*
20

위의 성분들을 혼합하여 연질 젤라틴 캡슐들에 채운다.

* 등록상표

위의 제제예에서, 활성 성분들을 본 발명에서 사용된 화합물 범위내의 임의의 다른 것으로 대체할 수 있다.

제제예 11

(안용액)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-20-에틸-PGE_{2α} 100mg생리 식염수
ml

10

위 성분들을 각각의 바이알에 담는다. 실제 사용시에는 두 바이알 용액을 합한다.

시험예 1

위스타 쥐(생후 3주, 중량 : 40~50g)을 각 집단당 5~6마리씩 되도록 (즉, 눈이 10~12개) 세 집단으로 나눈다. 1 집단은 정상적 대조군으로 지정하고, 정상적인 먹이를 제공한다. 2 집단과 3 집단은 50% 갈락토오스로된 먹이를 제공한다.

2 집단에는 순수한 생리식염수를 50ml/kg씩 두 번 (아침과 저녁) 피하로 투여하고, 3 집단에는 비슷하게, 50ml/kg의 생리식염수에 녹인 시험 화합물을 10μg/kg씩 두 번 투여한다.

시험 화합물로는 13, 14-디히드로-15, 16, 16-디플루오로 PGE₂를 사용한다.

쥐의 눈을 매일 관찰하고, 수정체의 핵이 1집단(대조군)과 비교하여 현저하게 불투명해진 날을 백내장의 시작일로 잡는다. 그 결과들은 도표 1에 나타내는데, 여기에서 수치들은 백내장/전체눈을 나타낸다.

[표 1]

집단(n)	1	-	날짜				
			6	7	8	9	10
1(6)	0/12	-	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
2(5)	0/10	-	0/10	1/10	2/10	5/10	7/10
3(6)	0/12	-	0/12	0/12	0/12	1/12	1/12

위 결과들로부터 시험 화합물은 실험적인 백내장을 억제하는 활성이 있는 것을 알 수 있다.

시험예 2

위스타 쥐(생후 3주, 중량 : 40~50g)을 각 집단당 6마리씩 (즉, 눈이 12개)되도록, 5집단으로 나눈다. 각 집단들에 30% 갈락토오스로된 먹이를 제공한다.

쥐의 눈을 매일 관찰하고, 수정체의 핵이 현저하게 혼탁해진 날을 관찰한다.

시험 구상은 다음과 같다.

집 단	물 질	분량/투여	형 태
1	생리 식염수	5t l/눈	눈에 투여
2	시험 화합물 1	0.1tg/눈	눈에 투여
3	시험 화합물	10tg/kg	피하 투여
4	시험 화합물 2	6tg/눈	눈에 투여
5	시험 화합물 3	100tg/kg	피하 투여

시험 화합물

1 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE₂ 메틸 에스테르

2 : 13, 14-디히드로-15-케토-20-에틸-PGE_{2α} 이소프로필 에스테르

3 : 13, 14-디히드로-15-케토-20-에틸-PGE_{2α}

눈에 대한 투여는 생리 식염수에 용해된 시험 화합물 용액(5t l/눈)을 매일 3회 투여하여 실행한다. 피하투여는 생리 식염수에 용해된 시험 화합물 용액(5ml/kg)을 하루에 두 번 투여하여 실행한다.

결과를 표 2에 나타내며, 여기에서 수치는 백내장/전체눈을 나타낸다.

[표 2]

집 단	1	-	날자			
			11	12	13	14
1	0/12	-	2/12	5/12	8/12	9/12
2	0/10	-	0/12	3/12	4/12	5/12
3	0/12	-	0/12	0/12	1/12	1/12
4	0/12	-	1/12	2/12	5/12	5/12
5	0/12	-	1/12	3/12	5/12	6/12

위 결과들로부터 시험 화합물은 실험적인 백내장을 억제하는 활성이 있는 것을 알 수 있다.

시험에 3

위스타 쥐(생후 3주, 중량 : 40~50g)을 각 집단당 6마리씩 (즉, 눈이 12개)되도록, 3집단으로 나눈다. 각 집단들에 30% 갈락토오스로 된 먹이를 제공한다.

쥐의 눈을 매일 관찰하고, 수정체의 핵이 현저하게 혼탁해진 날을 관찰한다.

시험 구상은 다음과 같다.

집 단	물 질	분량/투여	형 태
1	생리 식염수	5t l/눈	눈에 투여
2	시험 화합물 4	0.1tg/눈	눈에 투여
3	시험 화합물 4	10tg/kg	피하 투여

시험 화합물

4 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE₂ 이소프로필 에스테르

눈에 대한 투여는 생리 식염수에 용해된 시험 화합물 용액(5t l/눈)을 매일 3회 투여하여 실행한다. 피하투여는 생리 식염수에 용해된 시험 화합물 용액(5ml/kg)을 하루에 두 번 투여하여 실행한다.

표 3에 그 결과가 나타나 있는데 이 수치들은 백내장이 시작된 비율(%) (백내장 × 100/전체눈)을 나타낸다.

[표 3]

집 단	1	-	날 짜				
			13	14	15	16	17
1	0	-	8	33	75	75	92
2	0	-	0	0	17	25	33
3	0	-	0	8	8	17	17

위 결과들로부터 시험 화합물들이 실험적인 백내장을 억제하는 활성이 있는 것을 알 수 있다.

시험예 4

위스타 쥐(생후 3주, 중량 : 40~50g)을 각 집단당 6마리씩 (즉, 눈이 12개)되도록, 3집단으로 나눈다. 각 집단들에 30% 갈락토오스로 된 먹이를 제공한다.

쥐의 눈을 매일 관찰하고, 수정체의 핵이 현저하게 혼탁해진 날을 관찰한다.

시험 구상은 다음과 같다.

집 단	물 질	분 량/투여	형 태
1	생리 식염수	5t l/눈	피하 투여
2	시험 화합물 5	0.1tg/눈	눈에 투여
3	시험 화합물 5	10tg/kg	피하 투여

시험 화합물

5 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE₁ 메틸 에스테르

눈에 대한 투여는 생리 식염수에 용해된 시험 화합물 용액(5t l /눈)을 하루에 세번 투여하여 실행한다. 피하투여는 생리 식염수에 용해된 시험 화합물 용액(5m^l/kg)을 하루에 네번 투여하여 실행한다.

그 결과는 표 4에 나타나 있고, 여기에서 수치는 백내장이 시작된 비율(%) (백내장 × 100/전체눈)을 나타낸다.

[표 4]

집 단	1	-	날 짜				
			14	15	16	17	18
1	0	-	8	8	33	50	67
2	0	-	0	0	8	17	25
3	0	-	0	0	17	25	33

위 결과들로부터 시험 화합물들이 실험적인 백내장을 억제하는 활성이 있음을 알 수 있다.

시험예 5 (비교)

위스타 쥐(생후 3주, 중량 : 40~50g)을 7집단으로 나눈다. 각 집단들에 40% 갈락토오스로 된 먹이를 제공한다.

쥐의 눈을 매일 관찰하고 수정체의 핵이 현저하게 혼탁해진 날을 관찰한다.

시험 구상은 다음과 같다.

집 단	물 질	마리 수 (눈)	분량 / 투여
1	생리 식염수	10 (20)	5ml / kg
2	시험 화합물 6	5 (10)	100tg/ kg
3	시험 화합물 7	5 (10)	100tg/ kg
4	시험 화합물 8	5 (10)	100tg/ kg
5	시험 화합물 9	5 (10)	100tg/ kg
6	시험 화합물 10	5 (10)	10tg/ kg
7	시험 화합물 11	5 (10)	1tg/ kg

시험 화합물

6 : PGE₁

7 : PGD₂

8 : PGF_{2α}

6 : PGA₂

10 : 16, 16-디메틸-PGE₂

11 : 6-옥소-17s, 20-디메틸-PGE₁

투여는 생리 식염수(5ml/kg)에 용해된 시험 화합물의 용액을 하루에 두 번 피하 투여하여 실행한다.

그 결과는 표 5에 나타나 있고 여기에서 수치는 백내장이 시작된 비율(%)(백내장 × 100/전체눈)이다.

[표 5]

집단	1	-	날짜				
			9	10	11	12	13
1	0	-	5	25	45	50	75
2	0	-	10	20	70	100	100
3	0	-	10	10	40	60	80
4	0	-	10	30	50	60	6-
5	0	-	10	10	50	70	90
6	0	-	50	70	70	80	90
7	0	-	0	30	60	70	70

위 결과들로부터 15 위치에 히드록시기를 가진 1차 형태 PGs는 뚜렷해 저해 작용을 가지고 있지 않으며, 어떤 경우에는 오히려 백내장을 촉진함을 할 수 있다.

시험에 6

위스타 쥐(생후 3주, 중량 : 40~50g)을 각 집단당 9마리씩 (즉, 눈이 18개) 되도록, 4집단으로 나눈다. 각 집단들에 40% 갈락토오스로 된 먹이를 제공한다.

쥐의 눈을 매일 관찰하고, 수정체의 핵이 현저하게 혼탁해진 날을 관찰한다.

시험 구상은 다음과 같다.

집 단	물 질	분량 / 투여
1	생리 식염수	5t l / 눈
2	시험 화합물 12	0.1t l / 눈
3	시험 화합물 13	0.1tg / 눈
4	시험 화합물 14	1.0tb / 눈

시험 화합물

12 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-19-데스메틸-PGE₂ 메틸 에스테르

13 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-메틸-PGE₂ 메틸 에스테르

14 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-에틸-PGE₂ 메틸 에스테르

투여는 생리 식염수에 용해된 시험 화합물 용액(5t ℓ /눈)을 하루에 세 번 투여하여 실행한다. 대조군에는 생리식염수(5t ℓ /눈)를 투여한다.

결과는 표 6에 나타나 있고, 여기에서 수치는 백내장이 시작된 비율(%) (백내장 × 100/전체눈)이다.

[표 6]

집단	1	-	날짜		
			14	15	16
1	0	-	44	61	67
2	0	-	11	17	17
3	0	-	28	33	33
4	0	-	6	22	28

위 결과들로부터 시험 화합물은 실험적인 백내장을 억제하는 활성이 있음을 알 수 있다.

시험예 7

위스타 쥐(생후 3주, 중량 : 40~50g)을 각 집단당 9마리씩 (즉, 눈이 18개) 되도록, 6집단으로 나눈다. 각 집단들에 30% 갈락토오스로 된 먹이를 제공한다.

쥐의 눈을 매일 관찰하고, 수정체의 핵이 현저하게 혼탁해진 날을 관찰한다.

시험 구상은 다음과 같다.

집단	물 질	분량/투여
1	생리 식염수	5ml/눈
2	시험 화합물 15	10tg/눈
3	시험 화합물 16	10tg/눈
4	시험 화합물 17	10tg/눈
5	시험 화합물 18	10tg/눈
6	시험 화합물 19	10tg/눈

시험 화합물

15 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE₁ 이소프로필 에스테르

16 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-에틸-PGE₁ 이소프로필 에스테르

17 : 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE₁ 이소프로필 에스테르

18 : 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-에틸-PGE₁ 이소프로필 에스테르

19 : 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디메틸-PGE₂ 에틸 에스테르

투여는 생리 식염수에 용해시킨 시험 화합물의 용액(5ml/kg)을 하루에 두 번 투여하여 실시한다.

대조군에는 생리식염수(5ml/kg)를 투여한다.

결과는 표 7에 나타나 있고, 여기에서 수치는 백내장이 시작된 비율(%) (백내장 × 100/전체눈)이다.

[표 7]

집단	1	-	날짜		
			12	13	14
1	0	--	22	39	50
2	0	--	6	6	28
3	0	-	6	11	28
4	0	--	11	22	28
5	0	-	6	11	22
6	0	-	17	17	39

위 결과들로부터 시험 화합물들은 실험적인 백내장을 억제하는 활성이 있음을 알 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

약제학으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합된 15-케토프로스타글란딘 화합물을 함유하는 백내장의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 15-케토프로스타글란딘 화합물이 13, 14-디히드로-16-모노-또는 디-할로-15-케토프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 15-케토프로스타글란딘 화합물이 16-모노-또는 디-할로-15-케토프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 15-케토프로스타글란딘 화합물이 13, 14-디히드로-16-모노-또는 디-플루오로-15-케토프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 5

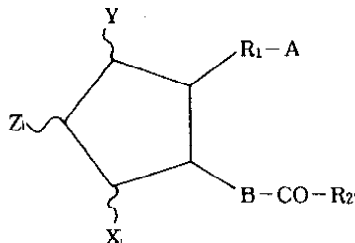
제1항에 있어서, 상기 15-케토프로스타글란딘 화합물이 15-케토-20-저급 알킬-케토프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 15-케토프로스타글란딘 화합물이 13, 14-디히드로-15-케토-20-저급 알킬-프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 7

하기 일반식의 화합물 또는 Ra가 수소 원자인 경우 약제학적으로 허용가능한 염 :



[식중, L 및 M은 수소원자, 히드록시, 저급 알킬, 히드록시(저급) 알킬 또는 옥소이고, 단 L 및 M 중의 적어도 하나는 수소원자가 아니고 5-원 고리는 한개 이상의 이중 결합을 가질 수도 있으며, Q₁ 및 Q₂는 수소원자, 할로겐원자 또는 저급 알킬이고, D는 -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C- 또는 -CO-CH₂-이고, E는 -CH₂-CH₂- 또는 -CH=CH-이고 W는 -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂- 또는 -CH₂-CH=CH-이고, Ra는 수소원자, 저급 알킬, 저급시클로알킬, 단일 고리 아릴, 단일 고리 아릴(저급) 알킬 또는 단일 고리 아로일(저급) 알킬이고, Rb는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이며, Rc는 비치환되거나 할로겐이고 치환된 저급 알킬, 비치환되거나 저급 알킬로 치환된 저급 시클로알킬, 비치환되거나 할로겐 또는 할로(저급) 알킬로 치환된 단일 고리아릴, 또는 비치환되거나 할로겐 또는 할로(저급) 알킬로 치환된

단일 고리 아릴옥시이다.]

청구항 8

제7항에 있어서, Q₁이 불소원자인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, Q₂이 불소원자인 화합물.

청구항 10

제7항에 있어서, E가 -CH₂-CH₂-인 화합물.

청구항 11

제7항에 있어서, Rb가 단일 결합이고 Rc가 저급 알킬인 화합물.